Aus der Medizinischen Klinik der Universität Bonn.
(Direktor: Professor Dr. P. Martini)

# Ueber das Wesen der haemorrhagischen Diathese und die Bedeutung verschiedener Symptome in differential-diagnostischer Hinsicht.

## INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt am 12. Februar 1936

von
S. J. Klein
aus
Brooklyn-New-York U.S.A.

DRUCKEREI JOSEPH KROTH, BONN, BREITESTR. 13

Gedruckt
mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
Bonn.

Referent:
Prof. Dr. P. Martini

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet.

## Einleitung.

Unter haemorrhagischen Diathesen verstehen wir Krankheitszustände, die durch eine ausgesprochene Neigung zu multiplen Blutungen an den verschiedenen Körperstellen ausgezeichnet sind. Im eigentlichen Sinne der Bezeichnung bedeutet die haemorrhagische Diathese keinen echten „Morbus", da die Patienten keine Störung des Allgemeinbefindens zu haben brauchen, sondern es besteht bei ihnen eine entweder kongenitale oder erworbene Disposition zu Blutungen, die sich bei Gelegenheit manifestiert. Frank spricht von einer „Schweigsamen Diathese", die etwa erst durch Anlegen einer Stauungsbinde als essentielle Thrombopenie enthüllt werden kann. Der Ort der Prädisposition zu Blutungen liegt in den Kapillaren je nach dem Krankheitstyp an verschiedenen Körperregionen lokalisiert.

In früheren Jahren wurde jede Blutungsneigung als Purpura bezeichnet. Um unter den verschiedenen Formen der haemorrhagischen Diathese gewisse Ordnung zu bekommen und die klinischen Symptome richtig einreihen und bezeichnen zu können, sind verschiedene Einteilungen der Blutungsneigungen vorgeschlagen worden. So unterschied Frank (1) zwei Komponenten, eine thrombopenische und eine gefäßschädigende und teilte danach die haemorrhagische Diathese in zwei Hauptgruppen.

Aber es zeigte sich bald, daß die beiden Komponenten nicht scharf zu trennen sind, da man auch bei den rein thrombopenischen Formen als auslösendes Moment der Blutungen eine Gefäßschädigung annehmen mußte. Seiner neuesten Einteilung legte Frank die Ätiologie zugrunde, er unterschied:

1. Avitaminosen (Skorbut, Möller-Barlow).
2. Haemophilie.
3. Benigne essentielle Thrombopenie (Morbus Werlhoffi).
4. Maligne Thrombopenie (Aleukia haemorrhagika) und die verwandten, schweren symptomatischen Thrombopenien bei einer Anzahl akuter Infektionskrankheiten.
5. Die haemorrhagische Kapillartoxikose (Morbus-Schönlein-Henoch).

Morawitz und Naegeli unterscheiden folgende haemorrhagische Diathesen:

1. Avitaminosen (Skorbut, Möller-Barlow).
2. Purpura bei allgemeinen Ernährungsstörungen (Purpura senilis, Purpura Kachekticorum).
3. Heredo-familiär bzw. endogener Typus:
   a) Haemophilie.
   b) Erbliche Thrombopathien (Jürgens).
      A. Hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie (Glanzmann).
      B. Konstitutionelle Thrombopathie (Willebrand-Jürgens).
      C. Typus Naegeli (Schweiz).
      D. Typus Jürgens (Sachsen).
   c) Essentielle Thrombopenie (Frank).
   d) Hereditäre haemorrhagische Teleangiectasi (Osler).
4. Infektiöser Typus:
   a) Purpura thrombopenischer und athrombopenischer Art bei bekannten Infektionskrankheiten.
   b) Purpura epidemica ohne bekannte Grundkrankheit.
5. Toxischer Typus.
   a) Purpura durch chemische Gifte.
   b) Purpura durch Autointoxikation.
      A. Tumoren.
      B. Uraemie.
      C. Cholämie.
   c) Purpura durch unbekannte Gifte.
      A. Schönlein-Henoch'sche Purpura.
      B. Purpura Majocchie.
6. Purpura bei Blutkrankheiten.
   a) Bei Anaemien:
      A. Aleukia haemorrhagica bzw. aplastische Anaemie.
   b) Bei Leukaemien.
   c) Bei Lympogranulomatosis.
   d) Reticulo-endotheliosis.
7. Hormonaler Typus (haemorrhagische Diathese und endokrines System).

Aber die Frage, welche Erkrankungen zu den haemorrhagischen Diathesen im engeren Sinne zu rechnen sind und wie man sie einteilen soll, ist noch nicht für jeden Fall gelöst. Eine strenge und allgemein gültige Klassifizierung gibt es heute noch nicht.

Wir wollen, unabhängig von diesen Einteilungsbestrebungen verschiedene Gruppen der haemorrhagischen Diathese beschreiben und mit der heute als Avitaminose feststehenden Erkrankung, dem Skorbut, beginnen.

## Skorbut.

Der Skorbut ist eine Krankheit, die parallel mit dem Wohlleben eines Landes verläuft, und sich erst in den letzten Jahrzehnten als Ausdruck einer unzweckmäßigen, einseitigen Ernährung herausgestellt hat. Unter Skorbut versteht man eine Form der haemorrhagischen Diathese, die sich durch ihre Ätiologie, ihr epidemisches oder endemisches, selten sporadisches Auftreten und durch die vorwiegende Beteiligung des Zahnfleisches von anderen haemorrhagischen Erkrankungen unterscheidet. Im Gegensatz zur Haemophilie und den ihr in bezug auf ihre Vererbung ähnlichen Formen haemorrhagischer Diathese ist der Skorbut kein angeborener Zustand, sondern eine erworbene Krankheit, die beide Geschlechter gleichmäßig befällt und meist nach Änderung der vorangegangenen Diät zurückgeht.

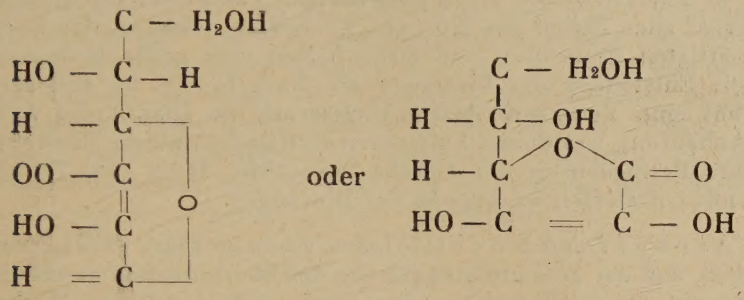
Ob die Krankheit im Altertum bekannt gewesen ist, ist nicht bekannt. Nach den Ausführungen von Hirsch ist ein großer Teil der früheren Angaben über den Skorbut (u. a. von Hyppokrates, Aretaeus, Celcus, Aurelianus, Avicetuna, Marcellus) mit mehr Recht auf andere Leiden zu beziehen. Die genauere Erkennung des Skorbuts und seiner Entstehung beginnt im 15. Jahrhundert und fällt zusammen mit dem infolge der Entdeckung Amerikas und des ostindischen Seeweges eintretenden Aufschwung der überseeischen Schiffahrten. Etwas später, im 16. Jahrhundert, beginnen die zuverlässigen Nachrichten über das Auftreten des Skorbuts auf dem Lande, und zwar beziehen sich diese auf die Beobachtungen, die in den nördlichen Küstenländern Deutschlands, Skandinaviens und den Küstenprovinzen der Niederlande gemacht wurden. Euricius Cordus (1534) gebrauchte bei dieser Gelegenheit zum erstenmal den Namen „Scharbock". Große Verwirrung wurde in der Folgezeit in den Anschauungen über die Krankheit durch eine Reihe von Schriften gebracht. Die Verfasser hatten niemals Gelegenheit gehabt, einen Fall von Skorbut zu beobachten, aber im Dienste scholastischer Spekulation veröffentlichten sie voluminöse Abhandlungen darüber. Sie stellten den Skorbut als die Universalkrankheit der damaligen Zeit hin und wollten die skorbutische Diathese auf die verschiedensten anderen Krankheiten übertragen. „Es wurde das Stichwort des Tages, das Alpha und Omega der ärztlichen Routine, das Asylum ignorantiae der Praktikorum." Erst von der Mitte des 18. Jahrhunderts an herrschte wieder Klarheit über den Begriff der Krankheit, wovon besonders die klassische und noch für die heutige Zeit in vielen Punkten maßgebende Monographie von Lind (1752) Zeugnis gibt. Lind stellte gründliche Beobachtungen über die Krankheit in den Ostseeländern Rußlands an und brachte, wie sich Hirsch ausdrückt, „die ersten Lichtstrahlen in dieses Chaos" das Eugalenus mit seinen Auffassungen des Skorbuts angeschafft hatte (1). Die Krankheit wurde in den folgenden Jahren als ein soziales und hygienisches Problem erkannt. Man beobachtete, daß der Skorbut dort

auftrat, wo große Menschenmassen unter widrigen sozialen und hygienischen Verhältnissen auf engen Räumen zusammenwohnten. Die meisten Epidemien brachen zur Zeit des Krieges aus, in denen der Mangel an Lebensmitteln sich stark bemerkbar machte, so zur Zeit der Belagerung von Paris im Jahre 1870, zur Zeit des Weltkrieges usw., und sie traten besonders in Gefängnissen, Strafanstalten, Baraken und unter Truppen und längeren Märschen auf. Zur Zeit des Friedens waren Epidemien seltener, sie kamen nur unter besonderen Umständen zustande. Hier und da traten sporadische Fälle bei Personen auf, die sich ausgesprochen einseitig, d. h. ohne frische Nahrungsmittel ernährten.

An sich ist die Vorstellung, daß es sich beim Skorbut um eine durch den Mangel an frischen Nahrungsmitteln bedingte Erkrankung handelt, schon alt. Lind (2) hat im Jahre 1747 beobachten können, daß Apfelsinen- und Zitronensaft eine ausgesprochene Heilwirkung besitzen. Aber immer wieder traten neue Theorien über die Entstehung des Skorbuts dazwischen. Garrod (3) verlegte die Krankheit auf einen Kalimangel der Pflanzen, Home (4) war überzeugt, daß es sich um eine Infektionskrankheit handelt. So versuchten auch Krüula Villen, Kühn, Babes, Rossenell, Hofmeister die Erklärung durch eine Gifttheorie zu bringen. Wright (5) führte die Entstehung des Skorbuts auf eine Acidosis zurück. Auch der Mangel an frischem Wasser wurde beschuldigt. Nach Curran (6) war eine chemische Veränderung des Blutes durch eine Strukturveränderung der blutbereitenden Organe infolge einer unzureichenden und fehlerhaften Nahrung anzunehmen. Durch die klassische Arbeit über die Aetiologie des Skorbuts von Holst und Fröhlich (7) im Jahre 1912 wurde all diesen Theorien der Boden entzogen. Es gelang den Autoren im Tierexperiment, durch eine einseitige Ernährung mit Zerealien und Reis eine Erkrankung hervorzurufen, die große Ähnlichkeit mit Skorbut aufwies und auf Zulage von grünen Vegetabilien zur Haferdiät zurückging. Sie stellten weiter fest, daß längeres Erhitzen bis auf 120 Grad, ebenso wie Eintrocknen die antiskorbutischen Stoffe sehr stark schädigen und den Pflanzenextrakt mehr oder weniger seiner Heilkraft berauben. Dadurch war der experimentelle Beweis für die Auffassung des Skorbuts als Mangelkrankheit erbracht. Im Jahre 1913 erschien unter Anlehnung an die Arbeiten von F. G. Hopkins (8) die Vitaminlehre von Cas. Funk (9), die eine große Bedeutung für die Erkennung des Skorbuts gewann. Funk stellte aus dem antiskorbutisch wirkenden Zitronensaft eine N-haltige Substanz her, die er als Vitamin ansprach.

Heute wissen wir aber, durch die Untersuchungen von Scent-Györgyi (10) über die chemische Natur des C-Vitamins, daß es sich nicht um N-haltige Substanzen, sondern um die links-Ascorbinsäure handelt. Es ist jetzt sicher, daß das C-Vitamin mit der schon im Jahre 1927 von Scent-Györgyi entdeckten Hexuronsäure

oder der l-Ascorbinsäure identisch ist. Im Jahre 1932 gelang es Scent-Györgyi, das Vitamin C chemisch zu isolieren und kristallinisch darzustellen. Es wird heute nicht nur aus den verschiedensten Naturprodukten pflanzlicher und tierischer Art isoliert, sondern auch synthetisch mit genau den gleichen Eigenschaften hergestellt. Das Präparat „Cebion" stellt z. B. kristallisiertes Vitamin C dar. Die chemische Strukturformel lautet:




Wie sich bei den meisten Epidemien gezeigt hat, spielt auch hier die individuelle Disposition eine gewisse Rolle. Eine kräftige Konstitution ist jedoch keineswegs ein sicherer Schutz. Zweifellos erkranken Individuen, die nicht lange Zeit vorher Krankheiten überstanden haben oder noch von ihnen befallen sind, leichter an Skorbut. In erster Reihe wirken praedisponierend Malaria, Dysenterie, Tuberkulose, Traumen, Syphillis sowie andere Infektionskrankheiten, besonders Influenza. Die praeskorbutische Verfassung des Organismus kann durch lange Zeit latent bleiben und dann durch hinzutretende exogene Faktoren zum vollentwickelten Bilde des Skorbuts führen.

Obwohl wir das klinische Bild des Skorbuts kennen, ist uns das eigentliche Wesen unbekannt. Wir wissen wohl einiges über die Wirkungsweise der Ascorbinsäure (gefäßabdichtend, thrombozytensteigend usw.), aber der eigentliche Zusammenhang zwischen Ascorbinsäure und den klinischen Erscheinungen beim Skorbut ist uns völlig unklar. Eine große Reihe von Arbeiten der letzten Jahre legen Beziehungen zwischen der Nebennierenrinde und dem Skorbut nahe. Die Nebennierenrinde ist Speichungsort der Ascorbinsäure. Ob eine Beziehung zwischen der Ascorbinsäure und dem Adrenalin besteht, ist noch nicht entschieden, aber möglich, insofern als da die Blutungen beim Skorbut hauptsächlich infolge Capillar-Schädigung entstehen, könnte man annehmen, daß infolge einer pathologischen Wirkungsweise des Adrenalins (vielleicht durch Abwesenheit von sensibilisierenden Stoffen, wie Cholesterin) ein Nachlassen des Gefäßtonus erfolgt und so die Blutungen als Folge der Prästase erfolgen. Bamberger-Wendt (11) berichteten über erfolgreiche Verabreichungen von Nebennierenrindenhormon plus Vitamin C bei fünf Patienten mit Kreislaufschwäche und Diphtherie. Viel-

leicht handelt es sich hier um einen sensibilisierenden oder verstärkenden Effekt des Vitamin C auf das Adrenalin. Girond Leblone (12) konnten bei gesunden Tieren einen hohen Ascorbinsäuregehalt im glandulären Teil der Hypophyse nachweisen. Hier sehen wir wieder Beziehungen zu einem gefäßkontrahierenden Organ. Nach einigen Autoren hat das Fehlen von Ascorbinsäure eine Verminderung der Zelloxydation zur Folge. Werner Kollath (13) sieht in dem C-Vitamin einen notwendigen Faktor für die normale Funktion aller Zellen des Körpers. Er rechnet daneben den hochungesättigten Fettsäuren und ihren Salzen eine große Bedeutung für die Entstehung der Blutungen zu. Nach Kollath soll beim Skorbut eine Verbrauchsstoffwechselstörung im Innern der Zelle mit Anhäufung von diesen Fettsäuren stattfinden, welche dann eine erhöhte Permeabilität der Gefäße verursacht. Heß (14) rechnet auch mit Giftstoffen als Ursache der Blutungen.

Aschoff und Koch (15) haben schon im Jahre 1919 hervorgehoben, daß das gesamte Stützgewebe des Skorbutischen geschädigt ist, sowohl das des Knochengerüstes, wie auch des Haut-, Muskel- und Zellgewebes. Die Schädigung des Stützgewebes besteht nach ihnen in ungenügender Bildung von Kittsubstanzen, wie es aber zu dem Mangel an Kittsubstanzen kommt, haben sie nicht erklären können. Ein weiteres Merkmal des Skorbuts ist die Verminderung der trypanociden Kräfte in Serum, und es ist interessant, daß auch bei der Haemophilie diese Verminderung mitgeteilt worden ist (Opitz und Zweig [16], Leder [17], Leichentritt und Grünmantel [18]). Opitz und Zweig fassen die Trypanocidie des Serus als Maß der Funktionsfähigkeit des retituloendothelialen Systems auf. Wir haben hier also einen Zusammenhang der beiden haemorrhagischen Diathesen: Haemophilie und Skorbut. Vielleicht kann man auch diesen Zusammenhang auf die anderen haemorrhagischen Diathesen erweitern.

Bei dem Krankheitsbild des Skorbuts sind die Erscheinungen hauptsächlich Ausdruck der hochgradigen Schädigung des mesenchymalen Bindegewebes. Diese äußert sich in einer Neigung zu multiplen Blutungen verbunden mit einer Lockerung und Ulceration des Zahnfleisches, während das morphologische und chemische Blutbild normal bleibt. An den Armen und Beinen treten oft kleine Erhabenheiten (von Aschoff und Koch als „Keratitis supra follicularis" bezeichnet) meist um die Haarbälge herum auf. Häufig sieht man auch größere Blutungen, subkutane Haematome, die durch geringfügige Traumen und Druck entstehen können. Fast nie bemerkt man Blutungen im Gesicht, wie sie oft bei anderen Purpuraformen vorkommen. Zuweilen finden wir aber auch ausgedehnte Blutungen in den Muskeln, Schleimhäuten und in den inneren Organen. Größere Körperhöhlen und Gelenke können eine Ansammlungsstelle für Blut werden. Relativ häufig findet man auffälligerweise einen linksseitigen Pleuraerguß, der aus reinem Blut

besteht. Weshalb gerade die linke Seite häufiger betroffen ist, weiß man nicht recht zu erklären. Das wichtigste Symptom beim Skorbut sind aber Blutungen und Geschwürbildungen an der Mundschleimhaut und besonders am Zahnfleisch, meist zuerst an den Schneidezähnen des Oberkiefers. Das Zahnfleisch nimmt eine bläuliche Farbe an und hebt sich von den Zähnen wulstig ab. Bei leichten Berührungen beginnt es zu bluten und bereitet starke Schmerzen. Die Zähne werden locker und das Zahnfleisch zeigt später schmierige, grauweiße Beläge. Ein übler Fäulnisgeruch entströmt dem Munde.

Das Blutbild solcher Kranken zeigt eine ausgesprochen sekundäre Anaemie als Folge des chronischen Blutverlustes, sonst ist morphologisch kein pathologischer Blutbefund festzustellen. Die Blutungs- und Gerinnungszeiten insbesondere verlaufen innerhalb normaler Grenzen, und die Zahl und funktionelle Beschaffenheit der Thrombozyten weisen normale Verhältnisse auf.

### Möller-Barlow.

Als dem Skorbut verwandt, muß eine Krankheit erwähnt werden, die heute als Skorbut bei Kindern betrachtet wird. Obwohl sie schon Petit (1) (1773) und Poupart (1) (1749) bekannt war, ist diese Krankheit erst am Ende des 19. Jahrhunderts sicher als Krankheit sui generis erkannt worden. In den Jahren 1854 und 1862 wurde das Krankheitsbild zum ersten Mal von Möller (3) als „akute Rachitis bei jungen Kindern" mitgeteilt. Das gleiche Krankheitsbild beschrieb 1868 Bohn (4). Das mit den von Möller und Bohm beschriebenen Fällen Gemeinsame war neben der schweren Störung des Allgemeinbefindens die enorme Schmerzhaftigkeit der Glieder und die dunkelblauroten Sugillationen des Zahnfleisches an den Schneidezähnen des Kindes. Barlow (5) war der erste, welcher auf Grund von klinischen und anatomischen Beobachtungen mit der Auffassung von einem Zusammenhang mit der Rachitis brach und das von Möller beschriebene Krankheitsbild als echten Skorbut ansprach. Heute wissen wir, daß die Möller-Barlow'sche Erkrankung, ebenso wie der Skorbut, eine Avitaminose (Vitamin C) darstellt, und das dieselben Momente wie für die Entstehung des Skorbuts der Erwachsenen auch bei dem Möller-Barlow der Kinder eine Rolle spielen. Wir haben kein Recht mehr, den Möller-Barlow als eigenes Krankheitsbild anzusprechen, sondern können darin nur den Skorbut des Säuglings bzw. jüngeren Kindes sehen. Den Namen behalten wir zum Andenken an alte klinische Meister.

Was über die Aetiologie und das Wesen des Skorbuts gesagt ist, gilt auch für den Säuglingsskorbut, nur daß ein paar Eigentümlichkeiten bei diesem anzutreffen sind, die beim Skorbut der Erwachsenen vermißt werden oder in anderer Form auftreten. Der Skorbut der Kinder kommt nur ganz ausnahmsweise vor dem vierten Lebensmonat zur Beobachtung. Der Säugling wird mit genügenden Schutzstoffen gegen den Skorbut von der Mutter zur Welt ge-

bracht und erhält während der ersten Monate diese reichlich mit der natürlichen Ernährung durch die Frauenmilch. Da aber gewöhnlich um den vierten bis fünften Monat die Mütter ihre Kinder künstlich zu ernähren anfangen, sehen wir das häufige Auftreten dieser Krankheit gerade um diese Zeit. Durch die Tätigkeit der heutigen Mütterberatungsstellen in Deutschland und anderen Ländern und durch die Volksaufklärung über die Vitaminlehre ist die Krankheit viel seltener geworden. Die familiäre Konstitution spielt auch hier eine wichtige Rolle.

## Haemophilie.

Unter Haemophilie verstehen wir eine angeborene und erbliche Anomalie mit ausgesprochener Neigung zu Blutungen, die dauernd besteht. Sie ist eine exquisit erbliche, und zwar rezessiv geschlechtsgebundene Konstitutionskrankheit bzw. Krankheitsbereitschaft, die ausschließlich männliche Individuen befällt. Sie wird durch die Frauen als die sogenannten Konduktoren, in Bluterfamilien von dem Vater her auf die männlichen Enkel übertragen. In der neuen Literatur wollen einige Autoren das Zurechtbestehen der Haemophilie bei der Frau gefunden haben. Sie weisen auf Blutungen verschiedener Art hin, besonders auf Genitalblutungen, die sich lange hinziehen. Morawitz (1) hält dem entgegen, daß solche Blutungen normalerweise schon häufig vorkommen und auch in Bluterfamilien mal gefunden werden können. Er hält den Beweis erst dann für erbracht, wenn auch die Blutuntersuchung den für Haemophilie typischen Befund ergibt. Die neuerdings von Glanzmann und Willebrand-Jürgens aufgestellten Krankheitsbilder der „Thrombasthenie" und „konstitutionellen Thrombopathie" (früher als Pseudohaemophilie bezeichnet), die meistens Frauen betreffen und nur der Haemophilie ähnliche Befunde aufweisen, sprechen gegen einen direkten Zusammenhang zwischen der echten männlichen Haemophilie und der sogenannten Haemophilie der Frau.

Das Krankheitsbild war schon im Altertum bekannt, aber die Ursachen waren den alten Ärzten unbekannt. Erst als man eine genauere Kenntnis über die Vorgänge bei der Blutgerinnung gewann, wurde die Ursache der Erkrankung näher gebracht. Vorher fehlte es nicht an Vermutungen über das Zustandekommen der Blutungen, und es wurden zahlreiche Theorien aufgestellt. So schuldigte Wachsmuth (2) (1849) die Zeugungsvorgänge (große Fruchtbarkeit) als wahrscheinliche Ursache der Krankheit an. Daneben bestanden noch andere Theorien, nach denen der Bluterkrankheit eine abnorme Gichtform, eine Abart der Scrophulose, eine mangelhafte Entwicklung resp. Paralyse der Kapillargefäße, oder eine regelwidrige Beschaffenheit des Blutes (Hemmungsmißbildung) zu Grunde liegen sollte. Nach Wachsmuth sollte das Wesen der Krankheit in einem angeborenen Mißverhältnis zwischen der gesteigerten Vitalität des Blutes und der Widerstandsvermögen der zu

zart organisierten, zuweilen atonischen Kapillargefäße bestehen. Als weitere Publikationen sind die Abhandlungen von Lange (1850), Virchow (1854), vor allem aber die Arbeiten von Grandidier (1837 und 1863), die Monographie von Immermann (1876) und dem Engländer Weckham (1872) zu nennen. Grandidier (3) hielt es für das wahrscheinlichste, daß sowohl das Blut als auch die Blutgefäße bei der Haemophilie beteiligt sind. „Das Blut leidet oft primitiv, jedenfalls stets im Verlauf der Blutungen an vermindertem Fibringehalt und infolgedessen an verminderter Gerinnbarkeit: gleichzeitig aber erschienen die Kapillargefäße zu zart organisiert, ihre Häute zu dünn und leicht zerreißbar, wodurch Atonie, mangelhafte Kontraktion derselben bedingt wird." Nach Legg (4) beruhte die Haemophilie auf unvollkommener Entwicklung des gesamten Gefäßsystems, des Herzens und der Gefäße. Andere maßen dem Zustandekommen der haemophilen Blutungen mehr eine mechanische Bedeutung zu. So fanden Schönlein und Schneider (5) bei der Autopsie von Haemophilen eine Hypertrophie des linken Ventrikels bei auffallender Dünnwandigkeit des rechten, sie verwerteten diesen Befund zur Erklärung der haemophilen Blutungen. Wenn das Blut mit großer Gewalt in die engen, dünnwandigen Arterien von dem hypertrophischen linken Ventrikel hineingetrieben würde, so sollten die Wandungen unter dem vermehrten Druck sprengen. Auch Virchow (6) schuldigte neben der Verfettung des Herzens die Enge und Dünnheit der Gefäße für die Pathogenese der Haemophilie im Sinne einer abnormen Brüchigkeit der Gefäße an. In einem anderen Sinne, aber auch mechanisch, versuchten Immermann (7) und Oertel (8) die Blutungen beim Haemophilen zu erklären, indem sie die Haemophilie als ein angeborenes Mißverhältnis zwischen der Größe des Blutvolumens und der Kapazität des Gefäßapparates auffaßten.

Als gegen Anfang des 20. Jahrhunderts die Gerinnungsvorgänge eine wesentliche Aufklärung und Darstellung fanden, wurde die Bluterkrankheit immer mehr als eine Krankheit, bei der die normale Blutgerinnung gehemmt ist, erkannt. Es ist das Verdienst gemeinsamer Arbeit von Morawitz, Juld und Spiro (9) (1904), gezeigt zu haben, daß der Gerinnungsvorgang sich aus verschiedenen Komponenten zusammensetzt:

1. der Thrombokinase, einem Körper der zelligen Elemente, der vorwiegend den Thrombozyten entstammt und erst im Augenblick der Blutextravasationen frei wird.
2. dem Thrombogen, der Gegenwart von Kalksalzen und dem Fibrinogen, Substanzen, die im Blutplasma gelöst sind. Der Vorgang der Blutgerinnung spielt sich danach in folgender Weise ab: mit dem Freiwerden der Thrombokinase wird das Thrombogen unter Beihilfe des Calcium durch die Thrombokinase zu Thrombin aktiviert, dieses wirkt dann auf die Vorstufe des Fibrins, das Fibrinogen ein und ruft die Gerinnung zu Fibrin hervor.

Mit der Darstellung dieses Vorganges war man einen großen Schritt in der Aufklärung der haemophilen Störungen weiter gekommen. Die grundlegenden Untersuchungen von Sahli (10) im Jahre 1905 benutzten diese Theorie des Gerinnungsvorgangs erstmalig, und damit war eine neue Forschungsrichtung über das Wesen der Haemophilie gebahnt. Sahli suchte per exclusionem die Hypothese aufzustellen, daß die Haemophilie eine blutgerinnungshemmende Krankheit sei; er verlegte die Ursache bei der Haemophilie aber in die Gefäßwand. „Die Fortdauer der haemophilen Blutungen bei hochgradiger Gerinnungsbeschleunigung des aus der blutenden Wunde gewonnenen Blutes kann nur auf die abnorme Qualität der lädierten Wandungen der blutenden Gefäße zurückgeführt werden, welche ungenügende Mengen der Substanzen liefern, welche bei der normalen Fibrinfermentation und Thrombenbildung in den Gefäßmündungen lokal in Wirkung treten sollten. Dasjenige, was bei der Haemophilie im Gegensatz zur Norm in ungenügender Menge von der lädierten Gefäßwand geliefert wird, ist wahrscheinlich entweder Thrombokinase oder zymoplastische Substanz (Thrombogen)." Weiterhin stellte Sahli fest, daß das Blut, aus einer schon längeren Zeit blutenden Wunde entnommen, schneller gerann, als die ersten Blutstropfen aus einer frischen Wunde. Nach länger dauernden, größeren Blutungen könne die Gerinnungszeit beim Haemophilen überhaupt die Norm erreichen. Der Franzose Weil (11) konnte auch bestätigen, daß die Haemophilie vorwiegend eine gerinnungshemmende Krankheit ist. Er teilte die Bluterkrankheit in eine akzidentelle oder vorübergehende und eine familiäre angeborene Erkrankung. Bei der ersten war die Blutgerinnung bis auf eine Stunde verzögert, während sie bei der zweiten zwischen 2 und 9 Stunden verlief. Im Jahre 1908 erweiterten Morawitz und Losse (12) die Auffassung über die Gerinnungshemmung bei der Haemophilie und bezeichneten sie als eine „chemische (fermentative) ererbte Abartung des Protoplasmas, der geformten Elemente des Blutes, vielleicht aber auch der Zellen des gesamten Organismus". Diese Minderwertigkeit sollte sich in einer Abnahme der gerinnungsbefördernden Kraft der Zellen (Mangel an Thrombokinase) äußern. Gerinnungshemmende Substanzen spielten nach ihrer Ansicht keine Rolle in der Pathogenese der Haemophilie. Auch Labbé (13) schuldigte eine Störung in der Gerinnungsfähigkeit des Blutes in erster Linie als Ursache der Haemophilie an, er meinte aber, daß auch eine krankhafte Veränderung der Gefäße (geringe Kontraktionsfähigkeit usw.) bei der Entstehung der Krankheit eine Rolle spielen könne.

Die kolloid-chemische Theorie der Blutgerinnung von Nolf und Herry (14) (1909) beeinflußte dann die Erforschung krankhafter Blutungen wesentlich. Diese Autoren faßten das Thrombin als ein Endprodukt der Gerinnung auf. Sie glaubten, daß es kein notwendiger Bestandteil sei, um das Fibrinogen in Fibrin überzuführen. Ihre Auffassung war, daß Thrombozym (aus Leukozyten,

Thrombozyten und Endothelien), Thrombogen, Fibrinogen und Ca-Salze im Blute in einem labilen Gleichgewicht vorhanden sind, welche dann bei der Gerinnung in Thrombin und Fibrin übergeführt würden. Sie stellten die Komponente „Antithrombin" als Ursache der abnormen Blutungen bei Haemophilen in den Vordergrund, obwohl sie auch die mangelhafte Thrombozymwirkung im Plasma und den Thrombozytenmangel der Gefäßendothelien an der blutenden Stelle mitberücksichtigten. Gressot (15) betrachtete ebenso wie Nolf die Haemophilie als eine Erkrankung des Blutes und der Gefäßendothelien, bei der die Bildung des Thrombins aus seiner Vorstufe mangels einer in den anderen Geweben vorhandenen, der Gefäßwand aber fehlenden Substanz, nicht erfolgen könne. Das Wesen der Haemophilie wurde also wieder im Blute selbst gesucht und der Gefäßfaktor vollkommen zur Seite gestellt. So verlegte auch Fonio (16) die Störung der Blutgerinnung in die Thrombozyten, die die Thrombokinase zu langsam abgeben, die krankhafte Blutung sollte durch zu geringen Thrombozymgehalt der Blutplättchen entstehen.

Bordet (16a) (1920) vertiefte die Kenntnisse über die Vorgänge bei der Gerinnung, indem er zeigte, daß in dem Begriffe der Thrombokinase zwei differente Prinzipien, die für den Ablauf der Gerinnung ganz verschiedene Bedeutung besitzen, vereinigt sind. Für die Gerinnung unbedingt notwendig ist nach ihm lediglich ein aus den Thrombozyten mittels Alkohol extrahierbarer, thermostabiler Stoff, das Cytocym. Von diesem Cytocym sei streng zu unterscheiden ein durch wässerige Extraktion aus zahlreichen Organen gewonnener thermolabiler Stoff, das Serozym, das für den Gerinnungsvorgang an sich entbehrt werden könne, diesen allerdings sehr stark beschleunige. Bordet zeigte ferner, daß diese im Plasma gelöste Komponente der Thrombinbildung ursprünglich nicht als solche, sondern in Form einer Vorstufe, das sogenannte Proserozym vorhanden ist. Während nun das fertige Serozym mit dem Cytozym fast momentan Thrombin bildet, und das Thrombin ebenfalls momentan die Ausfälligung des Fibrinogens bewirkt, braucht die Umwandlung des Proserozyns Zeit. Die Unentbehrlichkeit des Ca-Ion bei der Gerinnung beruhte nach Bordet darauf, daß ohne dieses die Umwandlung des Proserozyms nicht erfolgen kann, für die sich anschließenden Phasen des Gerinnungsvorganges wird es nicht benötigt. Er stellte sich den Gerinnungsvorgang nach folgendem Schema vor:

$$\left.\begin{array}{l}\text{Proserozym} \longrightarrow \text{Serozym} \\ \qquad\qquad + \text{Ca} \\ \text{Thrombozyten} \longrightarrow \text{Cytocym}\end{array}\right\} \longrightarrow \left\{\begin{array}{l}\text{Fibrinogen} \\ \\ \text{Thrombin}\end{array}\right\} \text{Fibrin}$$

Es ist das Verdienst von Feißly (17), im Jahre 1922 nachgewiesen zu haben, daß das wesentliche Moment der Gerinnungsstörung der Haemophilie die hochgradige Verlängerung dieses Umwandlungsvorganges ist. Klinger (18) (1918) legte einen Pro-

thrombinmangel der haemophilen Gerinnungsstörung zu Grunde und führte diesen auf ungenügenden Eiweißabbau zurück. Er wies auf die Bedeutung der neben dem Thrombin im Serum enthaltenen Gerinnungsfaktoren hin. Im Jahre 1924 konnte Feißly-Fried (19) nach eingehenden Untersuchungen zeigen, daß die Blutplättchen der Haemophilien eine geringe gerinnungsbeschleunigende Wirkung auf haemophiles Blut haben, als normale, aber auf normales Blut wie normale Blutplättchen wirken.

Durch Kuhns (20) Feststellung, daß im strömenden Blute von Kaninchen massenhaft aktives Thrombin nachzuweisen ist, erlitt die Fermenttheorie einen empfindlichen Stoß. Weiter stellten 1928 Stuber und Lang (21) durch experimentelle Arbeiten die Theorie der Blutgerinnung und damit der Blutererkrankungen auf neue Basis. Der Ausgangspunkt dieser Experimente war eine ältere Beobachtung Burgers (22) (1923), nach welcher gerinnungshemmende Substanzen, dem Blute zugesetzt, die Glykolyse aufheben. Der Prozeß der Glykolyse ist an die Gegenwart von Fermenten geknüpft. Die Träger des glykolytischen Fermentes sind die Blutzellen; es steigert somit jeder Laesion der Blutzellen die Gerinnbarkeit, indem sie glykolytisches Fermnet in Freiheit setzt. Bei der einsetzenden Glykolyse häufen sich im Blut die sauren Spaltprodukte an, wodurch als kolloid-chemische Phase die Ausflockung des Fibrinogens eingeleitet wird. Oberfläche — aktive Stoffe begünstigen die Glykolyse. Auf diese Weise wird von Stuber und Lang auch die Wirkung der Thrombokinase erklärt. Weiter führten Stuber und Lang die Vermehrung des Fluors als Ursache der Gerinnungsstörung der Haemophilie an. Durch den hohen Fluorgehalt des Blutes sollen die Thrombozyten eine Erhöhung ihrer elektrischen Ladung bzw. eine Erhöhung ihrer Stabilität erfahren und dadurch soll es zu einer verlangsamten Abgabe ihrer Thrombokinase kommen. Stuber und Lang fanden eine direkte Proportionalität zwischen der Geschwindigkeit der Blutglykolyse und der Blutkoagulation. Sie glaubten ferner, die Hemmung des Blutzuckerabbaues und damit die Störung der Gerinnung auf einen Überschuß an Fluor zurückführen zu können. Mit der Einführung dieses neuen Faktors war natürlich die Möglichkeit neuer Meinungsverschiedenheiten gegeben. Eine Reihe von Autoren (Hartmann und Kühnau (23), May und Hof (24), Feissly-Fried (25), Oehrli (26), Fieschi (27), Brandes (28) etc.) prüften die angegebennen Befunde, konnten sie aber nicht bestätigen. Brandes beobachtete sogar, daß Tiere mit der längsten Gerinnungsdauer den geringsten Fluorgehalt aufwiesen, während der höchste Wert der kürzesten Gerinnungsdauer entsprach.

1929 stellte dann Falkenhausen (29) die Hypothese auf, daß im Blute Haemophiler ein Überschuß von Antiprothrombin vorhanden ist. Antiprothrombin soll nach Falkenhausen mit Heparin, Prothrombin mit dem Komplementmittelstück und Antithrombin mit Antikomplement identisch sein. Beim Haemophilen

hat hiernach die Leber die Speicherungsfähigkeit für Antiprothrombin im Sinne einer partiellen Insuffizienz verloren, so daß die gesamten Antithrombinmengen frei im Blut kreisen. Durch diesen Überschuß wird Thrombokinase, die in normaler Weise frei wird, gebunden und daher ist die Gerinnungsfähigkeit des haemophilen Blutes stark reduziert. Aber auch diese Theorie hat sich nicht restlos einbürgern können.

Die meisten Autoren der letzten Jahre sind sich aber darin einig, daß die haemophile Störung der Gerinnung in der ersten Gerinnungsphase liegt, in der die Thombinbildung stattfindet. Die abnome Resistenz der Thrombozyten und damit der geringere Gehalt des Plasmas an Cytozym einerseits und die Störung der Proserozymaktivierung andererseits sind die beiden Komponenten der ersten Gerinnungsphase, die heute die wesentlichere Rolle bei den Darstellungen der Gerinnungshemmung bei den haemophilen Störungen spielt. Govaerts und Gratia (30) (1931) stellen die vermehrte Resistenz der Thrombozyten in den Vordergrund. Sie glaubten, daß die Thrombozyten bei Haemophilen das Cytozym zu langsam abgäben. Sie führen diese erhöhte Stabilität der Thrombozyten auf eine besondere Eigenschaft des Haemophilenplasmas zurück, denn im Normalplasma verhielten sich die haemophilen Plättchen wie die eines gesunden Menschen. Fische (31) (1932) fand ebenfalls einen verminderten Cytocymgehalt und stellte ebenso fest, daß die haemophilen Blutplättchen die Gerinnung von Normalplasma in normaler Weise beschleunigen, aber gegen das Haemophilenplasma weniger aktiv sind. Er fand weiter im Haemophilenplasma weniger Komplement als im Normalplasma. Frank und Hartmann (32) (1927) aktivierten das Proserozym und nahmen ein Übermaß von stabilisierenden Substanzen, welche ständig der Umwandlung des Proserozyms in Serozym entgegen wirken, im Blute Haemopliler an. Frank (1930) unterschied zwischen fördernden Substanzen oder „Aktivatoren" und hemmenden Körpern oder „Stabilisatoren", welche im Blute normaler Menschen vorhanden und im Gleichgewicht zueinander stehen sollen. Im Haemophilenblut sollen die stabilisierenden überwiegen. Auch Fuchs-Falkenhausen (33) sprachen von abnormer Stabilisierung im haemophilen Blutplasma, sie rechneten aber dem Antiprothrombinüberschuß im Blute eine große Bedeutung zu, hierbei soll gleichzeitig abnorme Stabilisierung der Thrombozyten (veränderte Eigenschaften deren Oberfläche) mitspielen.

Zusammenfassend liegt der Kernpunkt der Haemophilie nach neueren Ansichten in erster Linie in einer Verzögerung der Thrombinbildung, ob aber die Resistenz der Thrombozyten oder die mangelnde Aktivierung des Proserozyms das wesentliche der Erkrankung ist, ist vorläufig noch nicht entschieden.

Im klinischen Verlauf verrät sich die Haemophilie nicht selten schon in den ersten Lebenstagen. Schon eine langdauernde Nabel-

blutung kann Zeichen einer Haemophilie sein. Die genauere Anamnese deckt häufig familiäre Belastung auf. Allgemein geläufig ist das erste Auftreten einer oft ernsten Blutung etwa bei einer Zahnextraktion oder Mandelexstirpation. Weiter erzählen die Patienten, daß Blutungen entweder nach ganz geringen Traumen aufgetreten sind, oder daß diese so geringfügig waren, daß die Kranken sich ihrer überhaupt nicht erinnern. Ob es Spontanblutungen bei der Haemophilie gibt, ist nicht sicher geklärt, aber allgemein wird ein geringes Trauma wohl als Blutungsursache angenommen werden müssen. Zahlreiche disseminierte Blutungen, wie bei der Purpura, fehlen, vielmehr kommen eher ausgedehnte subkutane oder Muskelhaematome vor. Am häufigsten werden Nasenblutungen beobachtet. Hier helfen oft die besten Tamponaden nicht. Ein solcher Zustand kann tagelang dauern und schließlich zum Verblutungstode führen. Ein sehr charakteristisches Merkmal für die Haemophilie sind Blutungen in die Gelenke. Am häufigsten sind die Knie befallen. Auch an den Ellenbogengelenken hat man sie beobachtet. Es entstehen so im Verlaufe von einigen Tagen akute Gelenkschwellungen mit Hydrops. Dabei äußern die Kranken starke Schmerzen und haben Temperaturen. Meist heilt die Gelenkerkrankung ohne Funktionsstörung aus; in seltenen Fällen kommt es zu Kontrakturen und Ankylosen durch Zerstörung des Knorpels. Das morphologische Blutbild bietet wenig charakteristisches. Nach großen Blutverlusten haben wir das Bild der sekundären Anaemie. Die Zahl der Blutplättchen und die Blutungszeit sind normal im Gegensatz zur essentiellen Thrombopenie. Typisch für die Haemophilie ist die Verlängerung der Gerinnungszeit, obwohl die Mutter des Erkrankten normale Blutgerinnungszeit zeigt. O p i t z und Z w e i g (34) wollen festgestellt haben, daß die trypanociden Kräfte des haemophilen Serums gegenüber Normalserum sowohl bei den Blutern als auch bei ihren Müttern herabgesetzt sind. L e d e r konnte die Angabe von O p i t z bestätigen. Die echte Haemophilie ist nur bei Männern anzutreffen, die sogenannte Haemophilie der Frauen ist keine echte, es liegt ihr vielmehr ein anderes Krankheitsgeschehen (haemorrhagische Thrombasthenie, konstitutionelle Thrombopathie) zugrunde.

Wesentlich ist weiter die Feststellung K u b a n y i 's (35), daß in einer Familie (bei Untersuchung der haemophilen Familie Mampel) nur diejenigen Söhne an Haemophilie erkrankt waren, die die Blutgruppe der Mutter (Konduktorin), Blutgruppe 0 (IV) hatten. Vielleicht kann man so den Atavismus der Erkrankung erklären, indem die Krankheit durch Generationen latent bleibt, solange, bis die männlichen Mitglieder der Familie die Blutgruppe der Mutter erben.

### Afibrinogenämie.

Ein Krankheitsbild, das gegenüber der Hemophilie differentialdiagnostisch in Betracht kommt, da bei beiden vorwiegend eine Störung der Blutgerinnung den Blutungsneigungen zugrunde liegt, von

dieser aber leicht durch den hereditären Erbgang und die weitere Blutuntersuchung zu unterscheiden ist, ist die „Fibrinogenopenie" oder „Afibrinogenaemie". In der deutschen Literatur sind Fälle dieser Erkrankung von Rabe (36) und Saloman (36), Opitz und Frei (37), Opitz und Silberberg (38), Knauer (39), Brühl (40) bei Kindern, und von Jürgens und Trautwein (47) bei Erwachsenen beschrieben. Hier ist das Fibrinogen, eines der wichtigsten Bindeglieder der Blutgerinnung, das bei dem Gerinnungsablauf Fibrin produziert, hochgradig vermindert. Nach den gegenwärtig herrschenden Ansichten ist die Leber die Hauptbildungsstätte des Fibrinogens. So fanden Nolf (42) und Whipple (43) Fibrinogenschwund bei Leberausschaltung. Doyon-Morel und Kareff (44) beobachteten mehr Fibrinogen im Lebernervenblut als im Blut anderer Gefäße. Bei Leberschädigung durch Phosphor, Chloroform etc. fanden Corin-Ansiaux (45), Jakoby (46), Whipple u. a. ebenfalls Fibrinogenschwund. Jürgens und Trautwein glauben, daß das Knochenmark an der Fibrinogenbildung beteiligt sein dürfte, daß aber die gesunde Leber ein fibrinolytisches Ferment unwirksam macht, wozu eine funktionsuntüchtige Leber nicht mehr fähig wäre, wodurch dann ein Fibrinogenschwund zustande käme. Die Mehrzahl der Fälle von Fibrinogenverminderung zeigten einen destruktiven Prozeß der Leber, wie Tuberkulose, Geschwulstmetastasen etc., so daß das Zustandekommen der Blutungsneigung eigentlich sekundär und symptomatisch ist.

**Hereditäre Thrombasthenie** (Glanzmann).

Ein mit der Haemophilie häufig verwechseltes Bild ist eine von Glanzmann (1) als „hereditäre haemorrhagische Thrombasthenie" bezeichnete Krankheit. In ihr findet Glanzmann die Erklärung für viele als „weibliche Haemophilie" falsch diagnostizierte haemorrhagische Diathesen, da das klinische Bild der Thrombasthenie mit dem der Haemophilie viel Gemeinsames hat. Die „hereditäre haemorrhagische Thrombasthenie" ist Ausdruck einer vererbten Funktionsschwäche des Knochenmarks, besonders bezüglich der Thrombocytopoese eine sogenannte „Myelasthenie". Glanzmann erkennt bei den thrombasthenischen Individuen den asthenischen Habitus mit zartem Knochenbau und schwacher Muskulatur. Das Hauptkennzeichen der Diathese ist eine Schwäche der Thrombusbildung infolge Verminderung der Blutplättchenresistenz als Ausdruck vererbter fehlerhafter Anlage. Das Fehlen des sogenannten Retractocyms, eines Fermentes der Blutplättchen, führt zu einer Irretractibilität des Blutkuchens bei der Gerinnung und damit zur verminderten Fibrinbildung. Die Plättchen sind hierbei durch pathologische Evolutionsformen, Granulolyse, Pyknose der Granula, Basophilie des Plasmas und Anisocytose gekennzeichnet. Glanzmann sieht in der Auflösung, dem Fehlen oder der Abartung der Blutplättchen-Granula eine Ursache der Aretraktozymie

der thrombasthenischen Plättchen. Die resistenzlosen Thrombozyten bilden an der Stelle der Läsion ein ungenügendes Hindernis gegen das Ausfließen des Blutes. Bildet sich ein Thrombus, so ist er weich und preßt kein Serum aus. Hier liegt also eine Störung des Gerinnungsvorganges in seiner letzten Phase, der Retraktion vor, daneben sollen Gefäßkomponente von Bedeutung sein. Daneben glaubte Glanzmann, daß durch einen Mangel an Fibrinogen, vielleicht durch eine Schädigung der Leber durch die Zerfallsprodukte der Blutplättchen, die Blutgerinnung verzögert wird. Er konnte ferner beobachten, daß, obwohl die Blutungszeit normal war, doch mehr Blut aus einer Fingerstichwunde floß als bei der Kontrolle Normaler. Er führte diese größere Ausflußgeschwindigkeit des Blutes auf eine Herabsetzung der Viskosität des Blutes zurück. Die thrombasthenische Diathese wird mit Vorliebe, aber nicht ausschließlich durch das weibliche Geschlecht übertragen. Sie befällt beide Geschlechter in gleicher Weise. In der Mehrzahl der Fälle zeigen sich die ersten Manifestationen erst im zweiten bis dritten Lebensjahr und im reifen Alter erschöpfen sie sich meistens. In einigen Fällen bleiben sie jedoch in unverminderter Stärke zeitlebens bestehen.

Seit Glanzmann sind viele Arbeiten und Meinungen über die Auffassung und Bezeichnung der Thrombasthenie veröffentlicht. 1926 berichtet Willebrand (2) über ähnliche Befunde, die er bei einer Bluterfamilie auf der Aalandinsel feststellen konnte. Unter 66 Mitgliedern der Familie fanden sich 23 Bluter. Die Krankheitsanlage bestand bei 16 von 35 Frauen und 7 von 31 Männern. Bei weiblichen Blutern kamen leichte und schwere Formen vor, bei männlichen nur leichte, tödliche Fälle nur bei weiblichen Blutern. Als Todesursache wurde dabei angegeben, Verblutung beim Partus, profuse Blutung aus Mund, Nase, Darm und Genitalien, Darmblutung, Verletzung der Zunge, Magenblutung. Die Krankheitsanlage ging in vier Generationen in ununterbrochener Weise von der Mutter auf die Tochter über. Der Typ der Vererbung ist ein dominant geschlechtsgebundener. Was die Blutbefunde betraf, so war die Plättchenzahl recht wechselnd, aber meist innerhalb normaler Grenzen. Die Blutungszeit war verlängert, die Gerinnungszeit normal. Die Retraktibilität des Gerinnsels war normal. Pathogenetisch wurde eine Funktionsstörung der Thrombozyten (also eine Thrombasthenie) angenommen, daneben könnte auch eine Gefäßwandschädigung mitspielen. Willebrand faßt seine Befunde unter der Bezeichnung „hereditäre Pseudohaemophilie“ zusammen. Im Jahre 1933 kamen Willebrand und Jürgens (3) zu dem Schluß, daß es sich bei dieser Erkrankung um eine von Glanzmanns Thrombasthenie abweichende Krankheit handelt und schlugen den Namen „Konstitutionelle Thrombopathie“ vor (siehe unten). Mittels einer neuen Methode der Plättchenuntersuchung (Kapillarthrombometer) konnten Morawitz und Jürgens (4) (1930) den Beweis liefern, daß es wirklich eine Thrombasthenie

gibt. Hiermit bestimmten sie die sogenannte Thrombosezeit, also die Zeit, in der die Plättchen einen Thrombus bilden, unabhängig von Gefäßfaktoren. Sie fanden bei Thrombasthenie eine verminderte Agglutinationsfähigkeit der Thrombozyten bei morphologisch normalem Aussehen der Pättchen, damit eine verlängerte Thrombosezeit. Sie glauben, daß der Fehler der Thrombenbildung weniger an der Beschaffenheit der Plättchen selbst, als im Plasma liegt. Hiernach weist die Pathogenese dieser Form der haemorrhagischen Diathese deutlich auf die engen Beziehungen zwischen Gefäßsystemfunktion, Plättchenapparat und Gerinnungsmechanismus hin. Auch Fonio (5) führt die Blutungsneigung bei dieser Diathese auf eine funktionelle Minderwertigkeit der Plättchen zurück. Frank dagegen mißt einer konstitutionellen vasomotorischen Übererregbarkeit, Zartheit und leichter Lädierbarkeit der Gefäße eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der Blutungen zu. Nach ihm sind die „Blutlagen" der Krankheit noch nicht sichergestellt. Zande (6), Krömmeke (7), Hess (8), Austin und Peppen (9), Buckmann (10), Little und Ayres (11), Minot (12), Rothmann und Nixon (13), Giffen (14), Levit, Malkova (15), Rosling (17) u.a. lieferten weitere Beiträge über ähnliche Fälle dieser Erkrankung.

### Konstitutionelle Thrombopathie.
(Willebrand-Jürgens.)

Willebrand und Jürgens (23) trennen das von ihnen aufgestellte Krankheitsbild, die „konstitutionelle Thrombopathie" grundsätzlich von Glanzmanns Thrombasthenie, obwohl in beiden Diathesen eine Minderwertigkeit der Thrombozyten vorliegt. Bei der Thrombasthenie büßt der Blutkuchen durch Fehlen der Retraktion an Funktionstüchtigkeit ein, hier dagegen ist die Blutstillung nach kompletter und normaler Blutgerinnung mit Erzeugung eines vollkommen reifen Thrombus gestört, weil den Blutplättchen die Fähigkeit zu agglutinieren fehlt, und der Blutkuchen dadurch wie ein Sieb wirkt. Eine normale Thrombenbildung ist durch die schlechte Verklebung der Plättchen untereinander, an den übrigen Blutelementen und den Gefäßwänden unmöglich gemacht. Bei beiden Diathesen finden wir annähernd normale Zahlen von Thrombozyten, eine normale Gerinnungszeit, eine Schädigung der Gefäße als auslösendes Moment der Blutungen und eine dominante Vererbung. Haut- und Schleimhautblutungen, besonders Nasenblutung, Zahnfleisch- und Genitalblutungen sind sehr häufig anzutreffen. Bei der „Thrombopathie" Willebrands fanden sich sehr wenig pathologische Plättchenformen, die Blutungszeit war stark verlängert, Azurgranula in den Thrombozyten immer vorhanden. Ein Befund, der in direktem Gegensatz zur Thrombasthenie Glanzmanns steht. Bei beiden Formen kann später das Krankheitsbild einer essentiellen Thrombopenie auftreten. Diese haemorrhagischen Diathesen, sowohl die Thrombasthenie wie auch die

Thrombopathie, bilden somit in ihrem klinischen Bild eine Brücke zwischen Haemophilie und essentieller Thrombopenie, und wie nahe sie zueinander stehen, muß die weitere Forschung erklären.

### Thrombopenische Purpura.

Die Abtrennung der verschiedenen Formen der haemorrhagischen Diathese untereinander erfolgte erst in neuerer Zeit. Ehe das Wesen der Blutgerinnung und Thrombenbildung näher erforscht war, wurde jede Blutungsneigung, die nicht haemophiler oder skorbutischer Natur war, nach ihrem hervorstechendsten Symptom, als Purpura haemorrhagica oder Morbus-Maculosis-Welhofii bezeichnet. Als solches war das Krankheitsbild zwar schon lange bekannt (Raymann, Hornung, Umbergius, Diemebröck, Eugalenus [1]), es ist aber das Verdienst des hannoverschen Hofmedicus Paul Gottlieb Werlhof (2) (1693—1765), die Erkrankung durch rein klinische Beobachtungen und Überlegungen von der großen Zahl der mit Blutungen einhergehenden Krankheiten als besonderes Krankheitsbild abgesondert zu haben. Werlhof verstand unter dem „Morbus maculosus" eine Purpura haemorrhagica mit größeren Blutflecken auf der Haut und Schleimhautblutungen, welche ohne Fieber und ohne andere Begleitsymptome auftreten und einen meist gutartigen Charakter zeigen.

Im Dienste dieser Begrenzung der Purpura haemorrhagica hat dann Brohm (20) im Jahre 1881 zwei Fälle von Werlhof'schen Erkrankungen an der Heidelberger Kinderklinik mitgeteilt, bei denen er feststellen konnte, daß die von Hayem als Haematoblasten bezeichneten Körperchen während der Blutungen aus dem Blut verschwanden und erst mit dem Nachlassen derselben wieder auftraten. (Die Haematoblasten wurden später im Jahre 1882 von Bizzozero in Blutplättchen umgetauft, er stellte die Gerinnung des Blutes unter den direkten Einfluß der Blutplättchen.) Auf die Bedeutung der Blutplättchen in der Krankheitsentstehung hat als erste der belgische Pathologe Denys (3) in den Jahren 1887 und 1889 hingewiesen. Bei zwei Fällen von chronischer Purpura haemorrhagica beschrieb er das Fehlen der Blutplättchen und erkannte dieses als die hauptsächlichste Krankheitsursache. Er zog zwei Möglichkeiten für das Zustandekommen der Blutungen in Betracht: einmal könnten die agglutinierten Blutplättchen die Gefäße verstopfen und so zu Blutungen führen, sodann könnte aber auch ein plättchenarmes Blut leichter durch die lädierten Gefäßwände wandern. Auch Hayen (4) (1900) erklärte die Blutungen durch haemorrhagische Infarkte, entstanden infolge einer Agglutination der Thrombozyten in den Kapillaren. Aus Ursache der Agglutination nahm er, ebenso wie Denys, eine toxische Schädigung an. Andere Autoren nahmen eine Gefäßwandschädigung durch Autointoxikation vom Intestinaltraktus in Form resorbierter Eiweißprodukte an (Ajello, Schwab), oder man dachte an eine Infektionsschädigung (Ceci, Babes, Demme, Reher, Simon

Legrain, Petrone u. a.). Letzerich (5) glaubte sogar einen Bacillus purpurae gefunden zu haben, und Lockwood bestätigte diesen Befund. Im Jahre 1910 brachte dann der Amerikaner Duke (6) die Plättchenarmut mit der verlängerten Blutungszeit in Beziehung zu dem Morbus Werlhofii.

Besonders Frank (7) hat die Beziehung der Blutplättchen zur Purpura haemorrhagica näher studiert und im Jahre 1915 das von ihm als „essentielle Thrombopenie" bezeichnete Krankheitsbild umrissen. Er stellte fest, daß ein Sinken der Thrombozyten unter den zehnten Teil der Norm zu einer Manifestation der haemorrhagischen Diathese führt. Die essentielle Thrombopenie definierte er als eine Krankheit, deren Wesen in einer temporär oder dauernd unter den kritischen Werten sich haltenden Plättchenzahl zu erblicken ist. Aber dies allein berechtigt nach Frank die Diagnose „essentielle Thrombopenie" noch nicht, es muß vielmehr eine Grundkrankheit, die die Thrombopenie verursachen kann, ausgeschlossen werden. Der Ausdruck „essentiell" besagt, daß uns die eigentliche Ursache unbekannt ist, sie kann entweder in einer erworbenen, sowohl im Blute wie auch in der Gefäßwand sitzenden Schädigung oder aber in einer abnormen Beschaffenheit der genotypischen Anlage ihre Ursache haben. Während nun unter anderen Frank, Lenoble, Denys, Hayem, Duke, Glanzmann die überragende Bedeutung der Plättchenzahl betonen und Frank sogar einen kritischen Wert der Thrombozytenzahl aufgestellt hat, unter der stets eine Blutung auftreten soll, weisen u. a. Werner, Schultz, Rosim, Morawitz, Roskam, Raybaud, Scarpellini, Serio, Kristenson darauf hin, daß das auslösende Moment der Blutungen und die Blutungszeit nicht allein von der Thrombozytenzahl, sondern vielmehr auch von dem Zustand der Gefäße abhängig ist. Ob die Thrombopenie den Blutungen vorausgeht oder umgekehrt, ist eine viel umstrittene Frage. In jedem Fall sind vorwiegend drei Möglichkeiten beim Zustandekommen der Thrombopenie gegeben. Es liegt einmal entweder eine Hemmung oder Störung der Bildung der Thrombozyten vor (Frank) (8) oder aber die Plättchen werden abnorm leicht zerstört, und zwar entweder im Blute infolge ihrer erworbenen oder angeborenen Minderwertigkeit (Frank) (8), oder aber in der Milz infolge einer Überfunktion ihres zerstörenden Gewebes (Kaznelson) (9). Eine weitere Möglichkeit ist die, daß während der Blutungen die Thrombozyten aus dem Blute in das Gewebe (bei Purpura, Sugillationen, Ekchymosen usw.) oder nach außen (Nasenbluten, Schleimhautblutungen usw.) verschwinden. (Nach Nagy (10) sogenannte posthaemorrhagische Thrombopenie.)

Zum ersten Male tritt uns hier die Bedeutung der Milz in der Pathogenese der Erkrankungen der Blutplättchen entgegen. Schon im Jahre 1901 hatte Hirschfeld (11) die Theorie aufgestellt, daß die Milz hormonal hemmend auf das Knochenmark wirkt.

Frank sieht auch den Erfolg der Milzexstirpation in einem Reiz auf das Knochenmark, den der Fortfall des hemmenden Organs verursacht. Neuere Versuchsergebnisse (von Pugliese Karlbaum (13) und Walz (14) stellen freilich die Hirschfeldsche Theorie in Zweifel. Walz sieht in der Milz nur den „Regulator der Schleusen des Knochenmarks". Nach Kaznelson (9) führt eine primäre Hypersplenie zunächst zu einer abnormen Hinfälligkeit der Blutplättchen, die dann in gesteigerter Zahl in der Milz vernichtet werden.

Frank dagegen verlegt das Schwergewicht in das Knochenmark und sieht in der essentiellen Thrombopenie den Ausdruck einer Megakaryotoxikose. Nach Wright (15) sind die Thrombozyten bekanntlich Abkömmlinge der Megakaryocyten. Diese haben im Protoplasma eine azurophile, sich rötlich-violett färbende Granula, die nur eine schmale Randzone freilassen. Schon Wright hatte beobachtet, wie der Megakaryocyt pseudopodienartige Fortsätze aussendet und durch Wandlücken in das Lumen von Knochenmarkskapillaren vorstreckt. Diese Pseudopodien werden nun nach Wright abgeschnürt, und zerfallen in einzelne Körnchengruppen und die Blutplättchen sind fertig. Seliger (16) hat diesen Vorgang besonders genau studiert. Er hat die von Seyfarth angegebene Sternalpunktion bei Werlhof-Kranken durchgeführt und fand, daß bei fast allen Megakaryozyten die Azurgranula fehlten und das Plasma leer war. 6% der Zellen waren nur teilweise granuliert und nur 4% konnte man als fast normal bezeichnen. Frank deutet das vollständige Fehlen der Granula in der Riesenzelle als schwerste Form der Schädigungen. Er charakterisiert die Megakaryotoxikose durch schlechte Azurgranulierung, Riesenplättchenbildung und Hemmung des Plättchenabschnürungsvorganges.

Als Ursache der essentiellen Thrombopenie sind unter anderem auch hormonale Vorgänge angeschuldigt. Da die essentielle Thrombopenie hauptsächlich bei Frauen angetroffen sind, sind Beziehungen zu Störungen in der Ovarialtätigkeit angenommen worden [Meyerstern (10a), Gyza-Nagy (22), Bankow (17), Morawitz (21)]. Bankow (17) konnte beobachten, daß bei kastrierten Tieren die Plättchenzahl im Laufe von fünf Wochen auf etwa 80 000 sinkt. Auch wenn er die Keimdrüsen durch Unterbindung ihrer Gefäße und Ausführungsgänge zu allmählichem Schwund brachte, so ergab sich prinzipiell das gleiche. Serio (18), Pfeiffer (19) konnten feststellen, daß bei Frauen im Beginn der Menstruation stets eine Thrombopenie, eine sogenannte latente haemorrhagische Diathese, während der Menstruation eine verlängerte Blutungszeit und am Ende der Menstruation normale Zahlen von Thrombozyten vorhanden sind. Es scheint, als ob das Corpus luteum normalerweise einen Einfluß auf die Blutplättchen ausübt, so konnte Charl Ehrenberg (20) die Blutplättchen beim Kaninchen durch Einspritzung von Corpus luteum-Extrakt zum Schwinden bringen. Auch nach Morawitz (21) sind an der Aus-

übung vorübergehender Thrombopenien verschiedene hormonale Faktoren, insbesondere Ovarialwirkung im Praemenstrum beteiligt. Gyza Nagy (22) stellte ebenfalls die fast ausschließlich bei Frauen auftretende chronische Werlhof'sche Krankheit als eine konstitutionelle innersekretorische Anomalie dar, die durch ovariale Dysfunktion bedingt wird.

Ein Symptom, das bei thrombopenischer Purpura im Zusammenhang mit den übrigen Symptomen von diagnostischer Bedeutung ist, ist die Irretraktilität des Blutkuchens. Schon Hayem (23) war aufgefallen, daß bei seinen Fällen von thrombopenischer Purpura der Blutkuchen sich nicht in gewohnter Weise von der Wand des Gefäßes löste, und daß die Expression des Serums ausblieb. Hayem und Besaude (24) nahmen an, daß die Irretraktilität durch die Verminderung der Plättchen zustande kommt. Diese Anschauung ist für die eMehrzahl der Autoren (Glanzmann, Frank, Kaznelson u. a.) bis heute gültig geblieben. Durch die Untersuchungen von Le Sourd und Sagniez (25) hat diese Auffassung eine wesentliche Stütze erfahren. Diese konnten zeigen, daß die Retraktion ausblieb, wenn man die Plättchen durch Antiplättchenserum zum Schwinden brachte. Glanzmann (26) und Kaznelson (27) glaubten demgemäß, die Retraktion als fermentativ bedingt auffassen zu dürfen. Glanzmann bezeichnete das Ferment, das nach seiner Meinung aus Blutplättchen stammt, als „Retraktozym oder Retraktin". Leschke und Wittkower (28) betrachten die Irretraktilität als eine Störung der Ionenkonzentration. Sie fassen die normale Retraktion als einen Entquellungsvorgang auf, dessen Grad von der Wirkung der H- und anderer Ionen hochgradig abhängig ist.

Ein viel diskutiertes Moment der Blutungsneigung ist eine Schädigung der Gefäße oder Trennung ihrer Kontinuität. Diese Störung ist bei der symptomatischen Purpura leichter verständlich als bei der essentiellen, weil bei jener die Gifte mehr oder weniger bekannt sind. Als Ursache der Gefäßschädigung bei essentieller Thrombopenie nimmt Schultze (29) eine Störung in der Selbststeuerung der Kapillaren an. Er versteht darunter die Zusammenfassung aller vom Gefäßinhalt unabhängigen Kräfte, die in der Gefäßwand und auf diese wirken, wie Zusammenziehungsfähigkeit, Verklebungsfähigkeit durchtrennter Teile, Wirkung der Gewebsspannung, nervöse Einflüsse. Von französischen Forschern (Mironeco, Pearlstein [30]) wird die Purpura vorwiegend als vaskuläre Schädigung infolge Störung der Regulation des vegetativen Nervensystems dargestellt und hierfür die in vielen Purpurafällen symmetrische Ausbreitung der Hautblutung geltend gemacht. Frank (31) nimmt eine nervöse oder toxische Erschlaffung der kleinsten Gefäße an. Castex (32) schwere Veränderungen im Nucl. sympath. lat. superior. Er glaubt, daß diese Veränderungen in den spinalen Zentren, die die vegetativen Funktionen regulieren und zugleich der Sitz vasomotorischer Zentren sind, eine aus-

schlaggebende Rolle in der Pathogenese der Purpura zukommt. Gordon (32a) fand bei haemorrhagischen Diathesen eine ausgedehnte Vakuolisierung der grauen Substanz im Rückenmark. Dales, Frank, Krogh, Harrop u. a. nehmen an, daß mit dem Nachlassen des physiologischen, vom Sympathicus aufrecht erhaltenen Kapillartonus auch eine Änderung der physikalisch-chemischen Beschaffenheit der Kolloide verknüpft ist, derart daß der Zellinhalt der Gefäßendothelien aus einem zäh viskösen Zustand in einen mehr aufgelockerten übergeht, so daß nun unter Druck auch korpuskuläre Elemente in die Wand hinein und durch diese hindurchgepreßt werden können. So wird es nach Frank verständlich, daß bei hochgradiger Wanderschlaffung im Kapillarsystem auch Erythrozyten ins Gewebe übertreten und Haemorrhagien entstehen können. Dieser Zustand des herabgesetzten Kapillartonus im Sinne einer Kapillarlähmung, soll durch eine Störung im vegetativen Nervensystem hervorgerufen und auch durch Reizung kapillarerweiternder Nerven, die nach Sales, Krogh und Langly (33) in den hinteren Wurzeln verlaufen, erzeugt werden können. Jürgensen (34) führt die Blutungsbereitschaft auf eine Wirkung chemischer Stoffe, die im Bereich des Hautgewebes gebildet werden und auf die Gefäßzellen einwirken, zurück. Als auslösenden Reiz nimmt er Kälteeinwirkung, Engel (35) als auslösendes Moment für die Schädigung der Gefäßendothelien ein Menotoxin an. Alessandri-Ferzani (36) fanden bei 13 Fällen von Purpura haemorrhagica eine konstante Hypotonie des vegetativen Nervensystems, die entweder den Vagus oder den Sympathicus oder beide Systeme betraf.

### Maligne Thrombopenie.

Unter maligner Thrombopenie versteht Frank eine Schädigung des gesamten blutbereitenden Markgewebes. Daß eine solche Schädigung z. B. durch Knochenmarkkarzonosen unter dem Bilde der Purpura Werlhofii verlaufen kann, hat schon Naegeli beschrieben. Viel häufiger handelt es sich aber um eine maligne Entartung der Markurzellen, die sich nicht mehr in rote und farblose Blutelemente differenzieren, eine diffuse Stammzellenwucherung in Form einer akuten Leukämie. Doch kann im Bilde der akuten Leukämie die Schwellung der äußeren Lymphdrüsen und Milz zurücktreten, eine Krankheit, die dann unter der Maske des Morbus Werlhofii verläuft. Ein solches Krankheitsbild ist von Ehrlich (37) im Jahre 1890 beschrieben und als „aplastische Anaemie" bezeichnet. Er faßte seine Beobachtung als Erschöpfungszustand der Haemopoese nach Blutungen auf.

Weitere Fälle wurden von Pappenheim als „aregeneratorische Anaemie" und von Billings (1893) als „Purpura haemorrhagica mit äußerster Anaemie" mitgeteilt. Hirschfeld (38) gab im Jahre 1911 eine Zusammenstellung, er teilte den Symptomenkomplex der aplastischen Anaemie nach seiner Ätiologie in drei

Gruppen ein, je nachdem ob eine konstitutionelle Minderwertigkeit, eine toxisch bedingte Markminderwertigkeit oder drittens das Zustandsbild einer Perniziosa besteht. Kleinschmidt (39) (1915) beschrieb das Krankheitsbild bei Kindern, er faßte es als eine Krankheit sui generis auf. Aus allen diesen Literaturangaben and einer Reihe eigener Fälle stellte Frank (40) (1915) das Krankheitsbild der „Aleukia haemorrhagica" auf. Er verschob dabei die Betonung von der Erythropoese mehr zur Leukopoese, nahm also eine primäre Leukomyelotoxikose mit sekundärer, teils post haemorrhagischer, teils myelophthisischer Anaemie an. Nach ihm entsteht leicht durch die hochgradige haemopoetische Schädigung schwere Infektion. Morawitz (41) denkt an eine primäre Schwäche des blutbildenden Gewebes; Naegeli (42) anderseits führt wieder die Erkrankung umgekehrt auf septische Infektionen zurück, bei welchen eine vollkommene Erlahmung der Blutregenerationsfähigkeit des Knochenmarks stattfindet. Er deutete das Krankheitsbild als hochgradige Schädigung des blutbildenden Apparates (Panmyelophthise), daneben denkt er an eine Gefäßkomponente für das Zustandekommen der Blutungen. Reid (43) stellt die Aleukia haemorrhagica als eine Untergruppe der aplastischen Anaemie dar, bei der eine hormonale Störung der Knochenmarksfunktion vorliegt.

Klinisch steht die hochgradige Verminderung der Erythrozyten im Vordergrund mit Werten, die oft unter 1 Million liegen, aber trotzdem sehen wir keine Aniso- oder Poikilocytose, auch fehlen meist die Normalblasten. Daneben fällt die Leukopenie (2000 bis 1000 und weniger) auf, dabei fehlen Jugendformen und Eosinophile. Fast stets besteht auch eine hochgradige Verarmung an Blutplättchen, das Knochenmark zeigt auch einen Schwund der Megakaryozyten. Zusammenfassend handelt es sich also um eine hochgradige Schädigung des gesamten Marksystems. Die Krankheit wird leicht mit der Perniziosa, der essentiellen Thrombopenie oder auch dem Skorbut verwechselt. Meistens besteht eine Gingivitis mit schwerer allgemeiner Stomatitis. Infolge der lokalen Entzündungsprozesse leiden die Kranken unter hohem Fieber und Schüttelfrösten. Der Verlauf ist stets remissionslos, zum Tode führend, im allgemeinen in wenigen Tagen bis Wochen. Ähnliche Krankheitszustände werden auch bei der chronischen Benzol- und Arsenvergiftung beobachtet, und nur hier, wo wir die Noxe kennen, ist die sonst infauste Prognose günstig.

### Haemorrhagische Kapillartoxikose.
### (Schönlein-Henoch.)

Im Jahre 1837 trennte Schönlein (1) von dem mit Schleimhautblutungen einhergehenden Werlhof'schen Krankheitsbild eine Purpuraform ab, bei der er zugleich remittierendes Fieber und schmerzhafte Schwellung der Gelenke beobachtete. Er hatte den Eindruck, daß es sich mehr um eine Hauterkrankung, als um eine

durch Blutveränderungen ausgelöste Purpura handelt und stellte daher die Bezeichnung „Pelosis Rheumatica“ auf. 1874 zeigte aber Henoch (2), daß der Morbus Schönlein mit abdominellen Symptomen einhergehen kann, so daß neben den Gelenkbeschwerden, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, intestinale Blutungen und Hautausschläge haemorrhagisch-urtikarieller Art auftreten können. Heute bezeichnen wir die Krankheit als eine „haemorrhagische Kapillartoxikose“. Die Purpura hierbei besteht nicht in reinen Blutflecken, sondern erythematösen, urtikariellen Effloreszenzen, welche haemorrhagisch werden. So zählte Frank (3) die Henoch-Purpura nicht zu den haemorrhagischen, sondern den transsudativ-exsudativen Diathesen mit fakultativ haemorrhagischem Charakter. Die transsudativ-exsudative Diathese ist danach das Primäre (Gastritis, Colitis, Nephritis), die Haemorrhagie das Sekundäre (Magen-, Darm-, Haut- und Nierenblutungen).

Alexander-Eijermann (4) sieht in der Krankheit eine Nahrungsallergie und meint, daß die Bauchschmerzen dabei durch Oedem der Schleimhäute und Spasmen der glatten Muskulatur bedingt seien. Auch Glanzmann (5) nennt die Krankheit „anaphylaktoide Purpura“, weil alles in der Pathogenese an Anaphylaxie erinnert und durch chemische Reize ihre Provokation gelingt. Die Haemorrhagien sind demnach Folge einer entzündlichen Laesion der Gefäße und können Quaddelbildung annehmen.

Das morphologische und chemische Blutbild ist bei dem Morbus Schönlein-Henoch vollkommen normal, dagegen steht die Schädigung der Kapillarwände im Vordergrund der klinischen Erscheinungen.

### Purpura fulminans.

Im Jahre 1887 schied Henoch (1) eine weitere Form der Purpura vom Morbus Werhofii ab, welche er als „Purpura fulminans“ bezeichnete. Auch bei dieser Krankheit spielt der Gefäßwandfaktor eine vorwiegende Rolle, er ist aber wahrscheinlich mit einer Schädigung der blutbildenden Organe kombiniert. In einem Vortrag der Berliner Medizinischen Gesellschaft am 15. Dezember 1886 teilte Henoch zwei eigene Fälle, einen Fall von Charron und einen Fall von Michaelis mit. Sie zeigten gemeinsam eine ungewöhnliche Art des Verlaufes, durchweg tödlichen Ausgang, gewaltige Ausdehnung von symmetrisch angeordneten Hautblutungen, die sich im raschesten Tempo ausbreiteten, Blasenbildung wurde dabei auch beobachtet, Blutungen an Schleimhäuten und inneren Organen gehörten aber nicht zum Krankheitsbild. Die Krankheit betraf durchweg Kleinkinder im Alter bis zu fünf Jahren. Risel (2) stellte 12 Fälle dieser fulminant verlaufenden Purpura aus der Literatur zusammen, darunter befand sich ebenfalls kein Erwachsener. Einige weichten insofern von dem echten Bild der Purpura fulminans ab, als sie Schleimhautblutungen aufwiesen, sie stimmten aber in den anderen Symptomen soweit über-

ein, daß Risel sie zu der Krankheit mitrechnete. Auch im Riselschen Falle waren die Blutplättchen nicht vermindert. W. Schultz (3) (1919) zählt die Krankheit ebenfalls zu den überwiegenden oder rein vaskulär bedingten. Grenet (4) (1904) meinte, daß das vasomotorische Nervensystem, vielleicht gewisse Gefäßzentren im Rückenmark an der Krankheit beteiligt wäre. Castex (5) (1924) hat in zwei Fällen symmetrisch verbreiteter Purpura den Nachweis anatomischer Veränderungen im Bereiche des Tractus intermediolateralis des Rückenmarks zu führen gesucht. Frank (6) (1926) glaubt besonders auf Grund von Beobachtungen bei Purpura variolosa, daß nur ein Zusammentreffen von Thrombopenien und Kapillartoxikose das Bild der purpura fulminans hervorrufen könne. Morawitz (7) (1926) denkt an eine Beteiligung allergischer Faktoren, zumal da eine infektiöse Genese sehr wenig wahrscheinlich sei. Er sieht als Ursache der Blutungen diffuse Schädigung der Gefäße und blutbildenden Organe mit besonderer Mitbeteiligung der Zentren der Gefäßinnervation.

### Andere Purpuraformen.

#### Traumatische Purpura.

Die heterogenen Entstehungsursachen der Purpura machen es verständlich, daß eine Reihe von Autoren selbständige Krankheitsbilder aufstellten. So beschrieb Grauß (1) im Jahre 1919 zwei Fälle, die er als „traumatische Purpura" ansprach. Hirsch (2) (1921) teilte drei weitere Fälle dieser Krankheitsgruppe mit. Von allen Fällen war aber nur in einem ein echtes Trauma vorangegangen, in den vier anderen spielten ähnliche Momente, wie Brechakt, epileptische Anfälle eine Rolle. Dabei wurde das Zustandekommen der Purpura auf vorwiegend grobmechanische Einflüsse zurückgeführt, derart, daß durch das Trauma eine starke Blutdrucksteigerung mit venöser Stase hervorgerufen wurde und infolgedessen Hautblutungen auftraten. Auch Kindler (3) berichtete im Jahre 1928 über Beobachtungen traumatischer Purpura. Hier waren aber echte Traumen, wie Anfahrungen, Sturz von einer Treppe, Stoß von Ochsen vorausgegangen. Er erklärte die Purpura als eine plötzlich eingetretene Durchlässigkeit der kleinsten Gefäße infolge Vasokonstriktorenlähmung, hervorgerufen durch eine Schockwirkung auf das vegetative Nervensystem.

#### Purpura dysovarica.

Meyerstein (4) (1924) und Nagy (5) (1926) sonderten eine weitere Gruppe von dem sogenannten konstitutionellen Werlhof ab, die sie als „Purpura dysovarica" bezeichneten. Sie wiesen auf die auffallenden Beziehungen zwischen den Blutungen und der Funktion der Ovarien hin. Da Nagy die Verminderung der Thrombozyten als sekundär (posthaemorrhagisch) betrachtet, schien es ihm berechtigt, diese Purpuraform als Ausdruck einer selbständigen Affektion des endokrinen Apparates, insbesondere der Ovarien aufzustellen.

### Reticulo-Endotheliosis.

Ein Krankheitsbild, bei dem eine thrombopenische Purpura zwar im Vordergrund des klinischen Bildes stehen kann, das aber eine Systemwucherung darstellt, ist die „Reticulo Endotheliosis". Sie zeit einen akuten Beginn mit Fieber und schnellem Verlauf unter Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Blutkulturen bleiben steril. Milzgeschwulst, Leberschwellung, Vergrößerung der Lymphdrüsen und eine hochgradige Wucherung der Reticulumzellen im Knochenmark sind Ausdruck der reticulo-endothelialen Hyperplasie. Hier zeigt sich also eine hochgradige Beteiligung des R.E.-Systems an dem Zustandekommen der Thrombopenie.

### Endotheliosis haemorrhagich.

Unter „Endotheliosis haemorrhagica" beschreibt Frank (6) ein Krankheitsbild, daß schon Litten (7) bekannt war. Litten bezeichnete diese Erkrankung als „maligne Endokarditis" und fand dabei häufig das Auftreten multipler Blutflecken. Frank (8) selbst beobachtete, daß bei den Kranken früher oder später häufiges Nasenbluten vorkam. Er sah Petechien an den Unterschenkeln, die im Liegen verschwanden, beim Aufstehen wieder auftraten. Das Zustandekommen der Blutaustritte erklärt er durch Lockerung des Gefüges der Endothelien. Die Krankheit stellt aber in Wirklichkeit eine chronische Streptokokkeninfektion (Streptococcus viridans) mit athrombopenischer Purpura dar.

### Purpura Majocchie, Teleangiectasie annularis.

Ein Krankheitsbild, das hauptsächlich von Dermatologen beschrieben worden ist (Voigt (9), Gottron (10), Weiler (11), Simens (12)) ist die Purpura Majocchie, Teleangiectasie annularis. Punkt- und ringförmige kapillare Ektasien entwickeln sich hier unter Jucken mit leicht entzündlichen exsudativen Hauterscheinungen. Haemorrhagien an den Haarfolikeln und im Bereiche der hyperämischen Bezirke zeigen eine kreisförmige Anordnung mit exzentrisch weiterschreitendem Wachstum. Die Flecken blassen unter Pigmentierung ab, wobei es zu einer Hautatrophie in den Zentren der befallenen Gebiete kommt. Die Erkrankung soll nach Gottron Beziehungen zur Polyzythaemie (Gaisböck sche Form) haben. So glaubt Voigt (9) die Krankheit als eine Vorstufe der Polyzythämie auffassen zu dürfen. Toxische Faktoren, hauptsächlich längerer Gebrauch von Arzneimitteln soll eine Rolle spielen. Morawitz (13) faßt die Purpura Majocchi als eine Capillaropathie wahrscheinlich toxischer Genese auf.

### Betrachtung der Einzelsymptome auf ihre differential-diagnostische Verwertbarkeit.

Die Vielgestaltigkeit der Symptome und Ursachen erklärt einmal den Wechsel der Anschauungen über das Wesen der haemor-

rhagischen Diathese und die so entstandene große Zahl von Krankheitsbenennungen. Sie macht es aber weiter auch im Einzelfall oft schwierig, die Krankheit, soweit dies überhaupt immer möglich ist, gegenüber anderen Formen haemorrhagischer Diathese abzugrenzen und in ein Schema einzuordnen. Um so mehr ist es nötig, sich darüber Klarheit zu verschaffen, wie weit die jeweils beobachteten Krankheitssymptome wesentlich und als Kriterien differentialdiagnostisch sowohl gegenüber anderen internen Erkrankungen überhaupt, als besonders zur Abgrenzung verwandter Krankheitsbilder untereinander zu gebrauchen sind. Die haemorrhagische Diathese ist eine verhältnismäßig seltene Erkrankung. Daher sind die eigenen Beobachtungen einzelner nicht allzureichlich. Es bleibt deshalb nichts übrig, als an Hand der Literatur die wesentlichen morphologischen, chemischen und sonstigen Symptome einzeln auf ihre Bedeutung zu untersuchen, d. h. besonders ihre Brauchbarkeit bei der Abgrenzung der verschiedenen Formen haemorrhagischer Diathese untereinander und gegenüber anderen Symptomen gleicher, aber wesensfremder Erkrankungen zu prüfen. Leider sind nun im Schrifttum die diesbezüglichen Angaben der Symptome nicht immer vollständig. Im allgemeinen ist ja auch mit der Feststellung dieser oder jener wichtigen Erscheinung (z. B. Plättchenmangel, leukämisches Blutbild, Gerinnungsstörung, Erbgang etc.) die einzelne Erkrankung grundlegend geklärt. Es werden aber immer (meist unveröffentlichte) Fälle übrig bleiben, die sich eben nicht schematisch einordnen lassen und bei denen deshalb das Wesen der Bereitschaft zur Haemorrhagie ungeklärt bleibt. Deshalb lohnt es sich schon allein für praktisch-klinische Zwecke eine Zusammenstellung und besonders eine Wertung der Einzelsymptome, wobei dann für jedes zu unterscheiden ist, ob und wie weit es für eine bestimmte Form haemorrhagischer Diathese charakteristisch ist.

## Blutungen.

### Hautblutungen (Purpura).

Unter Purpura versteht man eine Eruption von Flecken von haemorrhagischer Farbe, die auf Druck nicht verschwinden und die durch eine Infiltration der Haut mit Blut hervorgerufen werden. Man unterscheidet darunter: Petechien, mehr oder weniger runde Flecken, punktförmig bis zu erbsengroßem Durchmesser; Ekchymosen (Sugillationen oder Effusionen), flächenhaft ausgedehnte Blutungen. Dieses vorausgeschickt, betrachte ich nun im einzelnen die eigentlichen Blutungen. Ekchymosen und Petechien waren bei jeder haemorrhagischen Diathese, sogar auch bei der Haemophilie zu finden, jedoch zeigten einzelne Diathesen einige Lokalisationseigentümlichkeiten ihrer Blutflecken. So nahmen die Purpura fulminans, die Purpura, die nach starken körperlichen Erschütterungen zustande kamen und die Purpura Majochi teleangiectasia annularis mehr eine auffallend symmetrische Ausbreitung an. Purpura um die Haarbälge lokalisiert kamen besonders beim Skorbut vor,

aber fast nie war dabei das Gesicht oder die behaarte Kopfhaut befallen, wie dies oft bei anderer Purpura vokommt. Die unteren Extremitäten waren bei den essentiellen Thrombopenien als Sitz der Hautblutungen bevorzugt, aber gleichzeitig blieb der übrige Körper im allgemeinen nicht verschont.

Isolierte Hautblutungen ohne sonstige Haemorrhagien sind bei der Purpura fulminans mitgeteilt. Die Haemophilie zeigte wenig Hautblutungen, ihr Zustandekommen war meistens von kurz vorangegangenen lokalen Traumen abhängig. Mehr ausgedehnte flächenhafte Hautblutungen traten beim Skorbut und purpura fulminans auf, aber bei letzteren trat die Purpura zuerst kleinfleckig an den unteren Extremitäten auf, um dann in kürzerer Zeit große Ausdehnung über den Rumpf anzunehmen. Sugillationen bevorzugen im allgemeinen immer die Extremitäten, während die Petechien mehr am Rumpf zu sehen waren. Spontane, nicht nachweisbar mechanisch bedingte Purpura zeigten alle haemorrhagischen Diathesen außer der Haemophilie und Thrombasthenie. Die Purpuraformen durch Infektionskrankheiten beteiligten sich am stärksten an den Spontanblutungen und an erster Stelle unter den Infektionskrankheiten waren die akuten Exantheme.

### Schleimhautblutungen.

Diese Blutungen sind häufig das erste Symptom, das den Patienten zum Arzt führt und bisweilen das einzige. Schleimhautblutungen werden besonders bei der Purpura fulminans vermißt. Auch bei der essentiellen Thrombopenie könnten in selteneren Fällen die Schleimhautblutungen fehlen. Isolierte Schleimhautblutungen gab es lediglich bei der Haemophilie, aber meistens traten später andere Blutungen hinzu. Besonders stark ausgeprägt waren die Schleimhautblutungen bei der Haemophilie und dem Morbus Henoch-Schönlein, während bei der essentiellen Thrombopenie meist nur mäßige Schleimhautblutungen vorhanden waren. In einem Fall von Haemophilie litt der Patient nur an Wunden im Schleimhautgebiet des Kopfes, während Stichwunden am Oberschenkel sich in einem Tag schlossen und normale Heilungstendenz zeigten.

### Nasenblutung.

Die häufigste Schleimhautblutung war die Nasenblutung. Lange bevor Purpuraflecken auftraten, verkündigte oft das isolierte Nasenbluten die haemorrhagische Diathese. So war es, allerdings noch im jugendlichen Alter bei der Haemophilie, später gesellten sich dann die anderen typischen Haemophilenblutungen (Gelenk-, Harnblutung usw.) hinzu. Auch bei der enssentiellen Thrombopenie war häufig insoliertes Nasenbluten der jugendliche Vorbote der haemorrhagischen Diathese der Erwachsenen. Dies war besonders bei Frauen der Fall. Eine Abgrenzung der Nasenblutungen bei haemorrhagischen Diathesen gegenüber nicht diätetisch bedingten Nasenblutungen (wie bei Hypertonie, Gicht, Herzfehlern, Arteriosklerose,

Leber-Cirrhose, chronischen Schmerzen, Anaemien, innersekretorischen Störungen etc.) ist im allgemeinen aus den anderen Symptomen dieser Erkrankungen, auch wenn sie weniger im Vordergrund stehen, im allgemeinen wohl stets möglich.

Nasenblutung, kombiniert mit Fieber und einer Zahnfleischaffektion am Anfang der Erkrankung war konstant bei den Fällen von aplastischer Anaemie bzw. Aleukia haemorrhagica und bei den akuten Leukaemien. So fand sich bei 48 Fällen von Aleukia haemorrhagica Nasenbluten in 28 Fällen, eine Zahnfleischaffektion in 30 Fällen und Fieber in 35 Fällen; von 32 Fällen von Leukaemie zeigten Nasenbluten 11 Fälle, eine Zahnfleischaffektion 15 und Fieber 20 Fälle. Aber bei den aplastischen Anaemien bzw. der Aleukia haemorrhagica traten 11mal Genitalblutungen gleichzeitig mit den übrigen Symptomen auf, bei den Leukämien nur 2mal. Die Veränderungen des weißen Blutbildes und eine allgemeine Drüsenschwellung bzw. eine Wucherung des Retikulo-Endothel-Systems war charakteristisch für Leukämien, so daß man ohne weiteres diese von den erstgenannten Erkrankungen abgrenzen konnte. Nasenbluten war auch oft ein frühes Symptom beim „Werlhof", aber die Zahnfleischaffektion trat hier meist erst im späteren Stadium der Erkrankung auf. Obwohl Schleimhautblutungen zu dem originalen Bild der Purpura fulminans im allgemeinen nicht gehören, wurden dennoch in vier von insgesamt 18 Fällen Nasenbluten mitgeteilt. Die Nasenblutung war ferner ein Symptom der Thrombasthenie bzw. Thrombopathie, des Morbus Henoch-Schönlein und der Endotheliosis haemorrhagica. So kann man sagen, daß Nasenbluten bei jeder Form haemorrhagischer Diathese mit Ausnahme des Skorbuts vorkommt.

### Genitalblutungen.

Abnorm verstärkte Genitalblutungen waren am häufigsten bei den Werlhof'schen Erkrankungen zu beobachten. Isolierte Genitalblutungen ohne Purpura oder sonstige Zeichen einer Blutungsneigung wurden im Schrifttum in vielen Fällen als haemorrhagische Diathese bezeichnet, nur weil gleichzeitig eine Thrombopenie bestand. Eine Unterscheidung zwischen diesen offenbar innersrekretorischen bedingten Störungen und der echten haemorrhagischen Diathese ließ sich bei Genitalblutung auch nicht immer streng durchführen, da auch bei beiden die abnormen Genitalblutungen als eine Ovarialdysfunktion imponierte. Die therapeutische Beeinflussung durch die hormonale Verabreichung war in vielen Fällen maßgebend für den weiteren Verlauf der Erkrankung.

Von 62 Fällen essentieller Thrombopenie kamen 52 beim weiblichen Geschlechte vor, und bei diesen waren in nur zwei Fällen, bei einer 66jährigen und einer 45jährigen Frau keine Genitalblutungen vorhanden. Die anderen 50 Fälle zeigten sämtlich Metrorrhagien oder Menorrhagien. Gleichzeitig mit den Genitalblutungen traten Purpura und andere Schleimhautblutungen auf. Fälle

von Metrorrhagien und Menorrhagien, die sich durch andere Symptome als Werlhof'sche Erkrankung dokumentierten, deren Erythrozyten- und Leukozytenzahlen aber eine hochgradige Verminderung zeigten, wurden in der Literatur allgemein als Aleukia haemorrhagica angesprochen. Hier beherrschten die schweren Blutbildveränderungen das klinische Bild. Auch Fälle von Thombasthenie bzw. Thrombopathie zeigten abnorme Genitalblutungen.

### Darmblutungen.

Bei jeder Blutungsneigung können Darmblutungen vorkommen. Am häufigsten und am stärksten war dies bei dem Morbus Henoch-Schönlein der Fall (von 22 Fällen zeigten 12 Darmblutungen); gleichzeitig traten akute heftige Kolikschmerzen auf, nach einigen Tagen (2—3) kamen Purpura und Gelenkbeschwerden hinzu. Die Stühle waren hiernach pechschwarz, häufig diarrhoeisch. Von Darmblutungenaus anderen internen Ursachen (wie Tumor, Ulcus, Lebercirrhose etc.) ließen sich die durch haemorrhagische Diathese bedingten Blutungen durch die begleitenden kolikartigen Schmerzen, die Gelenkbeschwerden, die vorher bsechwerdefreie Anamnese und das Fehlen der übrigen klinischen Symptome im allgemeinen stets unterscheiden. Isolierte Darmblutungen ohne andere Blutungsneigungen kamen bei haemorrhagischen Diathesen nicht vor.

### Haematurie.

Spontane Haematurie war ein Hauptsyptom der Haemophilie (14mal in 27 Fällen). Die Harnblutung trat gleichzeitig mit dem Auftreten anderer Blutungen in Erscheinung; sie verschwanden mit dem Nchlassen der anderen Symptome. Bei der essentiellen Thrombopenie kam Haematurie 9mal in 62 Fällen vor. Hier erschien die Haematurie auch unabhängig von anderen haemorrhagischen Manifestationen. Sowohl bei der Haemopholie als auch bei der essentiellen Thrombopenie war die Haematurie bisweilen stark. Die Harnblutungen waren bei den anderen haemorrhagischen Diathesen weniger häufig, kamen aber bei jeder Blutungsneigung vor; sie waren im allgemeinen selten und nie abundant.

### Andere Blutungen.

Muskelhaematome waren besonders beim Skorbut ein häufiger Befund; sie bevorzugten die Wadenmuskulatur. Dies Symptom verursachte durch seine Hautspannung sehr oft ziehende Schmerzen und Schwellungen in den Unterschenkeln. Blutungen in die Gelenke waren öfter das Hauptkriterium der Haemophilie; bei 22 Fällen wurden Gelenkblutungen 21mal mitgeteilt. Am häufigsten waren die Knie und Ellenbogen befallen. Meist heilten die Blutungen ohne Funktionsstörungen aus; in anderen, selteneren Fällen kam es zu Kontrakturen und Ankylosen. Gelenkaffektionen sind überhaupt bei jeder Form der haemorrhagischen Diathese beobach-

tet worden, sie zeigten aber nur sehr selten nachweisbar haemorrhagischen Charakter. Zu Gelenkblutungen kam es ferner bei Thrombasthenie (4mal), beim Skorbut (3mal) und bei aplastischer Anaemie.

Haemorrhagischer Erguß in die Brusthöhle fand in seltneren Fällen von Skorbut statt, desgleichen wurde blutige Ascitis bei Haemophilie, beim Skorbut und beim Morbus Schönlein-Henoch als Seltenheit beobachtet.

Cerebral-pachymeningeale und Ventrikelblutungen kamen bei der essentiellen Thrombopenie, bei der Aleukia haemorrhagica, bei der Leukaemie mit Purpura, bei der Purpura fulminans und bei der symptomatischen Purpura (Grippe, Prostatakarziom) vor.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß Blutungen allgemein klinisch nur als Symptom zu werten sind. Ehe man sich zur Diagnose „haemorrhagischer Diathese" entschließt, sind zunächst natürlich alle übrigen Blutungsursachen auszuschließen. Aber auch dann sind Art und besonders auch Lokalisation der Haemorrhagien leider nicht geeignet, mit Sicherheit oder auch nur mit großer Wahrscheinlichkeit die verschiedenen Erscheinungsformen haemorrhagischer Diathese gegeneinander abzugrenzen. Die Form der Haemorrhagien gestattet höchstens in einigen Fällen, wie oben auseinandergesetzt, gewisse Schlüsse auf das Hauptmoment der Entstehung abnormer Blutungsbereitschaft.

## Blutbefunde.

Ich gehe jetzt zur Betrachtung der Blutbilder der verschiedenen Formen der haemorrhagischen Diathese über. Als kurze Vorbemerkung ist zu sagen, daß zunächst eine verlängerte Blutgerinnungszeit durchaus nicht ein notwendiges Zeichen der haemophilischen Diathese ist. Die Gerinnungszeit ist nur ein Hilfmittel in der Diagnose, das durch die anderen Blut- und körperlichen Untersuchungen, sowie die Anamnese unterstützt werden muß. Unter eine Blutuntersuchung bei der haemorrhagischen Diathese soll nicht nur die Zählung der Thrombozyten und der roten und weißen Blutkörperchen und die Bestimmung der Blutungs- und Blutgerinnungszeit verstanden sein, sondern sie muß durch eine Betrachtung der morphologischen Eigenschaften der Thrombozyten, ihre Neigung zu agglutinieren, weiter die Retraktion des Blutkuchens, die Feststellung der Thrombosezeit und die Prüfung der Gefäßwandfestigkeit (Rumpel-Leed, Provokationsphänomen usw.), die Feststellung des Vorhandenseins der Blutgerinnungskomponenten (Fibrinogen, Calcium, Thrombin, Cytocym, Serozym usw.) ergänzt werden.

### Gerinnungszeit.

Verlängerung der Blutgerinnungszeit fand sich konstant bei der Haemophilie. Die seltenen Fälle, bei denen die Blutgerinnungszeit normal war, sind wohl nur durch die verschiedene Technik

(Venenblut, Kapillarblut, verschiedene Methodik) zu erklären, wenn es sich überhaupt um echte Haemophilie gehandelt hat. Bei den großen Schwankungen durch Verschiedenheiten der Untersuchungstechnik sollte es selbstverständlich sein, daß die Methodik jeweils mit angegeben wird (z. B. Venenblut, Hohlkapillarmethode usw.). Am ausgesprochensten war die Verzögerung der Blutgerinnung bei Haemophilie, aber auch bei anderen Formen haemorrhagischer Diathesen, z. B. essentieller Thrombopenie, Schönlein-Henoch'sche Purpura, Thrombasthenie, aplastischer Anaemie, kann die Blutgerinnungszeit wohl einmal etwas verlängert sein. Bei der Haemophilie waren in nur 4 Fällen die Gerinnungszeit kürzer als 30 Minuten, meistens trat die Gerinnung erst nach 30 Minuten bis Stunden ein. Daneben zeigten noch die sogenannte Fibrinopenie oder Afibrinogenaemie eine stark verlängerte Blutgerinnungszeit. Hier war die Gerinnungszeit praktisch völlig aufgehoben bzw. über die Maßen stark verlängert. Die Ursache der Verzögerung der Blutgerinnung ließ sich durch die Feststellung der Verminderung des Fibrinogens bzw. dessen vollkommenes Fehlen. Auch die Leberfunktionsprüfungen waren hier wichtige Hilfsmittel zur richtigen Diagnose, da meistens ein Leberprozeß (Tbc., Ca-Metastasen, Leberschädigung nach Reinjektion von Diphtherieserum, akute gelbe Leberatrophie usw.) vorhanden war. Dagegen fanden Kappes-Mackuth (14) bei 26 Kranken mit Ikterus und verlängerten Gerinnungszeiten normale Werte aller Gerinnungsfaktoren. Eine verlängerte Gerinnungszeit, aber nicht so erheblich wie bei den genannten Krankheitsbildern bestand auch in einigen Fällen von Skorbut, Werlhof, bei Schönlein-Henoch'scher Purpura, Leukaemie, aplastischer Anaemie, Thrombasthenie und in einem Fall von symptomatischer Purpura infolge Bi-As-Behandlung, die Verlängerung betrug aber bei diesen Erkrankungen nur zweimal mehr als 30 Minuten.

### Blutungszeit.

Das nächst wichtige Kriterium zur Unterscheidung der verschiedenen Formen haemorrhagischer Diathese ist die Feststellung der Blutungszeit. Frank stellte die Hypothese auf, daß bei Thrombozytenzahlen unter 30 000 die Blutungszeit stets hochgradig verlängert ist. Ich fand aber im Schrifttum unter 48 Fällen von aplastischer Anaemie bzw. Aleukia haemorrhagica 3 Fälle mit hochgradiger Thrombopenie (5000, 3000 und 8000), bei denen wenigstens keine wesentliche Verlängerung der Blutungszeit bestand (4—6 Minuten). Bei einem Fall von symptomatischer Purpura nach Vaccination fehlten die Thrombozyten sogar vollkommen und die Blutungszeit betrug trotzdem nur 5½ Minuten! 2 Fälle von akuter Leukaemie mit Neigungen zu Blutungen hatten Thrombozytenzahlen von 60 000 und 32 000, aber die Blutungszeiten waren nur 10 resp. 11 Minuten. Bei einer symptomatischen Purpura nach Bi-As-Behandlung mit einer Thrombozytenzahl von 27 000 betrug die

Blutungszeit 10 Minuten. Bei Morbus Werlhof ergaben sich wechselnde Beziehungen zwischen Thrombozytenzahlen und Blutungszeiten: 30 000 Thrombozyten, Blutungszeit 3 Minuten; 40 000 Thrombozyten, Blutungszeit 11 Minuten; keine Thrombozyten Blutungszeit 8 Minuten; 40 000 Thrombozyten, Blutungszeit 10 Minuten; 500 Thrombozyten, Blutungszeit 9½ Minuten; 80 000 Thrombozyten, Blutungszeit 5 Minuten. Bei 14 Fällen von Thrombasthenie war die Blutungszeit in 9 hochgradig (über 30 Minuten) verlängert, in den anderen 5 waren normale Blutungszeiten vermerkt. Sogar bei „Haemophilie" bezeichnete Fälle waren in 4 hochgradige Verlängerung der Blutungszeit (über 30 Minuten) mitgeteilt. Normale Blutungszeiten waren beim Skorbut und der Schönlein-Henoch'schen Purpura vorhanden.

Eine verlängerte Blutungszeit ist aus der vorhergehenden charakteristisch für die Werlhof'sche Erkrankung und die Thrombasthenie. Diese Erkrankung liefert uns den Beweis, daß es bei der Verlängerung der Blutungszeit nicht allein auf die Zahl der Thrombozyten ankommt, sondern vielmehr auf den Zustand des Thrombus der die Gefäßläsion wieder zusammenklebt. Die Bestimmung der Blutungszeit im Verein mit der Retraktionsprüfung ist daher das Hauptkriterium zur Unterscheidung der Werlhof'schen Erkrankung und der Thrombasthenie von den anderen Formen haemorrhagischer Diathese.

### Morphologische Blutbefunde.

Der Weg zur richtigen Diagnose führte nicht immer allein über die Zahl der Thrombozyten. Normale Zahlen von Thrombozyten fanden sich bei der Haemophilie, der Thrombasthenie, beim Skorbut, bei Schönlein-Henoch'scher Purpura, bei Purpura fulminans und bei manchen symptomatischen primär durch eine Schädigung der Gefäßwände verursachten Purpuraerkrankungen. Unter 27 Fällen von Haemophilie, bei denen die Thrombozytenzahlen mitgeteilt waren, fanden sich in der Mehrzahl übermäßig hohe Zahlen von Thrombozyten, bei 3 Fällen waren sogar Zahlen von über 1 Million gezählt, bei 11 Fällen sind Zahlen von über 300 000 mitgeteilt. In einigen Fällen dagegen waren die Thrombozytenzahlen vermindert (179 000, 125 000, 100 000, 150 000, 137 000). Andere Fälle zeigten normale Werte. Dies zeigt, wie unbrauchbar die Thrombozytenzahlen für die Diagnose der Haemophilie sind. Sie war meistens auf Grund des Fehlens einer Thrombopenie und des Auftretens von Gelenk- und Schleimhautblutungen gestellt worden. In 20 Fällen von Skorbut zeigten 4 eine Verminderung der Blutplättchen (2mal hochgradig, 18 000 und 28 000 und einmal 108 000 und 150 000). 11 Fälle zeigten Zahlen über 300 000 und bei den übrigen Fällen lagen die Werte der Thrombozyten im Durchschnitt um 270 000. Bei den Schönlein-Henoch'schen Purpurafällen (19), sind die Thrombozytenzahlen nur in sehr wenigen mitgeteilt, wahrscheinlich sind die Plättchen überhaupt nicht gezählt worden, da

die Diagnose meistens durch die anderen klinischen Symptomen gestellt werden konnte. In einem Fall fanden sich 700 000 Thrombozyten während des Anfalls und 200 000 nach dem Anfall, ein anderer Fall hatte 150 000 Thrombozyten und bei 2 Fällen sind normale Zahlen mitgeteilt. Thrombasthenie und Thrombopathie zeigten meistens eine Thrombocytose. Krömeke teilte 5 Fälle mit, von denen 3 eine Verminderung der Blutplättchen und 2 normale Zahlen aufwiesen. Da aber die Erkrankung familiär auftrat, zählte er die Fälle zur Thrombasthenie. Auch bei den Infektionskrankheiten zeigten sich beträchtliche Schwankungen der Plättchenzahl, sie war oft stark vermehrt oder vermindert. So fand sich fast völliger Plättchenschwund bei Typhus auf der Akme der Erkrankung, im Rekonvaleszenzstadium dagegen waren die Thrombozyten normal bis vermehrt; auch bei Streptokokkenpyaemie, Vaccination, Purpura variolosa, Grippe, Pneumonie, Lues, Masern, Scharlach, septische Diphtherie und Varizellen, waren die Thrombozyten oft vermindert. Die hochgradigste Verminderung der Thrombozyten zeigten aber besonders chronisch Werlhof'sche Erkrankungen, aplastische Anaemien bzw. Aleukia haemorrhagica und die akuten Leukaemien, die mit Blutungsneigungen einhergingen. Von 62 aus der Literatur zusammengestellten Fällen von chronischem Werlhof fehlten in fünf die Blutplättchen vollkommen (Blutungszeit 17, resp. 12, resp. 8, resp. 15, resp. 20 Minuten, das Rumpel-Leed in allen Fällen positiv). 8 Fälle zeigten Zahlen unter 1000 (1 Fall, der nur 500 Thrombozyten aufwies, hatte eine Blutungszeit von 9 Minuten, die Butungszeiten der anderen 7 Fälle waren dagegen stärker verlängert). In einem Falle, wo die Thrombozytenzahl als „spärlich" angegeben ist, betrug die Blutungszeit 3 Minuten, das Rumpel-Leed war stark positiv. In weiteren 28 Fällen lagen die Werte der Plättchen zwischen 1000 und 30 000, die Blutungszeiten waren dabei bei allen auf mehr als 10 Minuten verlängert, ein positives Rumpel-Leed bestand immer. In 14 Fällen lagen die Thrombozytenzahlen zwischen 30 000 und 100 000, hier waren die Blutungszeiten auch länger als 10 Minuten, aber nicht so stark verlängert wie bei den vorigen Fällen. Bei einem Fall mit 170 000 Blutplättchen bestand eine Blutungszeit von 20 Minuten. Die Thrombozytenzahlen waren in 42 Fällen aplastischer bzw. Aleukia haemorrhagica hochgradig vermindert, und zwar lagen die Werte zwischen 0 und 56 000, die meisten unterhalb 30 000, die Blutungszeiten waren bei allen verlängert, meistens über 10 Minuten. Das Rumpel-Leed-Phänomen war in nur sehr wenigen Fällen angegeben. In 4 Fällen mit Thrombozytenzahlen von 0—20 000 war ein negatives Rumpel-Leed-Phänomen vermerkt, die Blutungszeiten waren dabei verlängert. In 3 Fällen mit Plättchenzahlen von 22 000, 30 000 und 5000 war das Rumpel-Leed-Phänomen negativ, die Blutungszeiten betrugen 8—11 Minuten. In 5 Fällen mit positiven Rumpel-Leed waren die Plättchenzahlen unter 10 000, bei stark verlängerten Blutungszeiten (über 30 Minuten). Auch bei

akuten Leukaemien kamen hochgradige Verminderungen der Thrombozyten mit starker Verlängerung der Blutungszeiten und positivem Rumpel-Leed vor. Die symptomatische Purpura nach verschiedenen Medikamenten wie Chinin, Salvarsan, Sedormid, Crisalbin, Solangol, Bismuth, Jod, zeigten Thrombozytenwerte unter 50 000. In seltenen Fällen von Skorbut sind Thrombopenien auch beobachtet, während die Plättchenzahl hier sonst meist normal oder übernormal ist.

Die Bedeutung der Thrombozytenzahl bezüglich ihrer diff.-diagnostischen Verwertbarkeit im Kreise der eigentlich haemorrhagischen Diathesen ist ohne weiteres aus dem Gesagten ersichtlich. Eine Verminderung der Thrombozyten plus eine verlängerte Blutungszeit bedeutet eine Werlhof'sche Erkrankung. (Im allgemeinen aber sollen bei haemorrhagischen Diathesen die Thrombozyten im blutungsfreien Intervall gezählt werden, da man sonst niedrige Werte bekommen und auf falsche Diagnose stoßen kann.) Es liegt hier vielmehr die Schwierigkeit in der Abgrenzung gegen die sogenannte symptomatischen Thrombopenien bei anderen internen Erkrankungen. In diesen Fällen tritt die Bedeutung der Thrombozyten im Krankheitsbild zurück, aber die Feststellung ihrer Verminderung kann manchmal als erstes Zeichen einer Knochenmarks-metastasierung oder Schädigung sein.

### Morphologie der Blutplättchen.

Die Morphologie der Blutplättchen war bei der Thrombasthenie am stärksten verändert. Die Thrombozyten zeigten wenig Neigung zur Agglutination, Granulaarmut und Vakuolenbildung. Die chronischen Werlhof-Erkrankungen waren auch durch pathologische Blutplättchen ausgezeichnet; es fanden sich oft Riesenplättchen mit wenig Neigung zur Agglutination. Diese morphologische und funktionelle Untersuchung der Thrombozyten ist genau so maßgebend für die Diagnose wie z. B. die Poikilo- und Megalocytose der roten Blutkörperchen. Die diff.-diagnostische Bewertung ist daher von großer Bedeutung.

### Retraktion.

Die Intensität der Retraktion des Blutkuchens ist ein Symptom, das hauptsächlich über die Funktionstüchtigkeit der Blutplättchen ein Urteil gestattet. Sie soll bei jeder klinischen Untersuchung von haemorrhagischer Diathese geprüft werden. Es ist dies ein wertvolles Hilfsmittel zur Unterscheidung der Krankheiten, die normale bis übermäßige Zahlen von Thrombozyten haben (Haemophilie, Thrombasthenie, Thrombopathie, Skorbut, Schönlein-Henoch usw.). Eine Störung der Retraktion war besonders bei der Thrombasthenie regelmäßig vorhanden. Auch bei den haemorrhagischen Diathesen, die Thrombozytenzahlen unter 30 000 hatten, bestand eine Retraktionsverminderung. Die engen Zusamenhänge zwischen der niedrigen Thrombozytenzahl und dem Auftreten der Irretraktilität ist

offensichtlich. Bei 5 Fällen, die als Haemophilie angesprochen wurden und die übermäßige Thrombozytenzahlen hatten, bestand eine mangelnde Retraktion. Diese Fälle scheinen aber eher der Thrombasthenie zugehört zu haben. Als wesentlich ist zu beachten, daß die Retraktion des Blutkuchens ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal gerade bei den Krankheiten ist, die normale Zahlen, aber funktionsuntüchtige Thrombozyten besitzen, nämlich die Thrombasthenie (Irretraktilität des Blutkuchens), und die Thrombopathie (normale Retraktion, dagegen aber fehlende Agglutination der Thrombozyten).

### Thrombosezeit.

Da die Feststellung der Thrombosezeit und somit des Funktionszustandes der Thrombozyten in der Literatur nur in sehr wenigen Fällen stattgefunden hat, ist nur eine kurze Bemerkung hierüber möglich. Die Thrombosezeit, deren Prüfung von Jürgens (siehe Literatur bei Thrombasthenie) (4) angegeben ist, gestattet eine Verzögerung der Thrombenbildung zu erfassen. Diese geht mit dem Plättchenmangel und der Verlängerung der Blutungszeit in etwa parellel. Auch bei der Thrombasthenie, die mit zahlenmäßig normalen Thrombozyten einhergeht, ist die Thrombosezeit wesentlich verzögert, ein Zeichen der herabgesetzten Agglutionationsfähigkeit der Plättchen.

### Andere morphologische Blutbefunde.

Als letztes, aber nicht unwesentliches Kriterium in der Differentialdiagnose der haemorrhagischen Diathese seien noch kurz die Besonderheiten des roten und weißen Blutbildes zu besprechen. So wurden viele Erkrankungen zunächst als Werlhof diagnostiziert und erst später auf Grund der Veränderungen im roten und weißen, quantitativen und qualitativen Blutbild als aplastische Aleukia haemorrhagica erkannt. Der Name aplastische Aleukia haemorrhagica bleibt deshalb am besten für die akuten schnell verlaufenden Formen dieser Krankheit reserviert. Daß ein chronischer Werlhof oder ein Skorbut oder irgendeine andere haemorrhagische Diathese durch langdauernden Blutverlust und Erschöpfung des Knochenmarks das Bild einer aplastischen Aleukia haemorrhagica annehmen kann, hat schon Ehrlich im Jahre 1890 betont, und der chronische Werhof darf, auch in seinem Endstadium deshalb nicht mit der aplastischen Aleukia haemorrhagica verwechselt werden. Plötzliche hochgradige Verminderung der Erythrozyten kombiniert mit einem Sturz der Leukozytenzahlen und infektiös imponierender Blutungsneigung (Nasenbluten, Fieber, Zahnfleischaffektion) ist charakteristisch für aplastische Aleukia haemorrhagica. Von 34 Fällen echter aplastischer Aleukia haemorrhagica zeigten 14 Erythrozytenwerte unter 1 Million (von 505 000 bis 980 000), der Rest, Erythrozytenzahlen von 1—3 Millionen. Auch Retikulo Endotheliosus und Skorbut zeigen oft erhebliche Verminderungen der Erythrozytenzahlen und zeitweise auch Abnahme der Leukozyten,

aber die allgemeine Drüsenschwellung resp. die Anamnese ermöglichen die Unterscheidung zu treffen. Diese Verminderung der Erythrozyten bei den anderen Formen der haemorrhagischen Diathesen ist sonst nur Zeichen des chronischen Blutverlustes.

Es sind auch Fälle von Polycythämie mit hochgradiger Verminderung der Thrombozyten Verlängerung der Blutungszeit, aber mit normaler Gerinnungszeit mitgeteilt. Weiter sei hier auf ein anderes polycythämisches Krankheitsbild mit charakteristischer kreisförmig angeordneter exzentrisch wachsender Purpura und Hypertension die eingangs erwähnte Purpura Majocchi hingewiesen.

Der Färbeindex war bei 28 von 34 aplastischen haemorrhagischen Aleukien erhöht, so daß diese Fälle mehr das Bild der perniciösen Anaemien nachahmten, sie konnten aber durch den Verlauf der Krankheit von diesen unterschieden werden. Die aplastische Aleukia setzt mit einer akuten Erlahmung des blutbildenden Apparates ein und zeigt sofort eine starke Abnahme aller Blutelemente, während die perniciöse Anaemie mehr progressiv schleichend verläuft. Die anderen Diathesen zeigen dagegen meist einen Färbeindex unter 1, als Ausdruck der sekundären Anaemie nach Blutungen.

Das weiße Blutbild ist am stärksten bei der aplastischen Aleukia haemorrhagica verändert. Eine akute, starke Verminderung des polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten mit einer relativen Lymphocytose ist bei diesen die Regel, gleichzeitig können Jugendliche und Eosinophile vermehrt auftreten. Das Vorhandensein von Megaloblasten, Normoblasten, Plasmazellen ist auch beobachtet. Vermehrung der Leukozyten mit gesteigerter Zahl von Monozyten und Linksverschiebung der Leukophilen bei gleichzeitig allgemeinen Drüsenschwellungen, Fieber, Blutungsneigung und Thromopenie war bei Reticulo Endotheliosis zu beobachten. Dieses Bild fand in der Literatur verschiedene Bezeichnungen (Monozytenleukaemie, Reticulosis und leukaemische Retikulose sowie Reticulo Endotheliosis). Eine relative Lymphozytose ist bei der Haemophilie Werlhof und Thrombasthenie zu finden. Bei der Purpura fulminans sind Vakuolen und toxische Granula im Protoplasma der Neutrophilen beobachtet. Türk'sche Reizzellen fanden sich gelegentlich bei Thrombasthenie und symptomatischer Purpura (Karcinose).

**Andere Symptome, die von wesentlicher differential-diagnostischer Bedeutung sind:**

An erster Stelle ist hier die Gingivitis zu besprechen. Am stärksten ausgeprägt war sie beim Skorbut. So wie die Gedenkblutungen eine wesentliche Rolle für die Diagnose der Haemophilie spielen, ist die Zahnfleischaffektion das Hauptkennzeichen der skorbutischen Erkrankung. Von 17 Fällen von Skorbut stand in 12 eine Zahnfleischaffektion im Vordergrund des Bildes. Nur bei Zahnlosigkeit fehlte sie. Gingivitis im Beginn der Erkrankung, kombiniert mit Fieber, trat auch bei der aplastischen Anaemie bzw. Aleukia hae-

morrhagica 30 mal von 48 Fällen auf. Auch im späteren Stadium der Werlhof'schen Erkrankungen (20 von 62 Fällen) und bei Haemophilie (8 von 27 Fällen) wurden Gingivitiden beobachtet. Der Morbus Schönlein-Henoch und die „Purpura traumatica" sind die einzigen Formen der haemorrhagischen Diathesen, die keine Zahnfleischaffektion aufwiesen.

Ein Milztumor war bei der akuten Leukaemie, die mit Symptomen der haemorrhagischen Diathese einhergingen, am häufigsten mitgeteilt. So von 32 Fällen war ein Milztumor 22 mal mitgeteilt worden. Von 62 Fällen Werlhof'scher Krankheit zeigten 13 einen Milztumor. Ferner wurden von 48 Fällen aplastischer Aleukia haemorrhagica in 12 Fällen ein Milztumor beobachtet, bei 19 Fällen von Thrombasthenie dagegen nur 2 mal. Drüsenschwellungen (Kieferwinkel und Halsdrüsenvergrößerungen) kamen nur bei den akut-leukämischen mit haemorrhagischen Diathesen vor.

Ascites wurde bei Schönlein-Henoch und Skorbut (je 3 mal von 16 resp. 17 Fällen) mitgeteilt; Oedeme ohne sonstige Entstehungsursache bisweilen bei Skorbut, Schönlein-Henoch und Thrombasthenie und Purpura fulminans und einer symptomatischen Purpura nach Gold-Therapie. Ikterus ist bei aplastischer Aleukia haemorrhagica und beim Skorbut beschrieben, die Ehrlich-Reaktion war dabei positiv.

Leibschmerzen kennzeichnen besonders die Schönlein-Henochsche Krankheit, die 12 mal bei insgesamt 16 Fällen vorkam. Sie sind aber auch bei Skorbut und Werlhofii beobachtet. Durchfälle traten bei Schönlein-Henoch und Purpura fulminans auf.

Ein Knochenprozeß war nur bei Fällen von Skorbut vorhanden. An den Knochen-Knorpelgrenzen der Rippen (meistens 3. bis 6.) bestanden Auftreibungen (Rosenkranz). Das Röntgenbild zeigte Trümmerfeldzone am Epiphysenende und dem Knochenkern der Tibia und Ulna in Gestalt dichter Kalksäume, Osteoporose und Verwischung der Spongiosazeichnung der Metaphyse. Gelenkbeschwerden sind an erster Stelle bei der Haemophilie und Schönlein-Henoch'schen Purpura mitgeteilt. Bei der Haemophilie erklären sie sich durch die blutigen Ergüsse in die Gelenke und die nachfolgende Versteifung. Bei dem Schönlein-Henoch'schen bestanden nur seröse Exsudate in den Gelenken zur Zeit der Beschwerden. Sie führten aber zu keiner Versteifung der Gelenke. Weitere Krankheiten, bei denen Gelenkbeschwerden beobachtet werden, sind die Skorbut (in 5 Fällen von 17), die Thrombasthenie (in 7 Fällen von 15), die Thrombopathie (in 3 Fällen von 6), die symptomatischen Purpuraformen (nach Chinin, Jod, Goldtherapie) und schließlich der Werhof (2 Fällen von 62).

Prodromal-Symptome wie Ermüdbarkeit, Mattigkeit, Frösteln, Appetitlosigkeit, Herzklopfen, Abgeschlagenheit, Atemnot, psychische Depressionen, Labilität des Pulses, blasses, leicht bläuliches Aussehen sind die ausgesprochensten beim Skorbut.

### Was spricht für Kapillar-Schädigung?

Wesentlich bei der Analysierung jeder Form haemorrhagischer Diathese ist die Trennung von humoralen Faktoren und morphologischen und funktionellen Blutveränderungen einerseits und einer Kapillarschädigung andererseits. Das Rumpel-Leed'sche Phänomen stellt eine Prüfung der Gefäßwandfestigkeit dar. Roskam machte aber darauf aufmerksam, daß man sich bei dieser Prüfung nicht mit einer einzigen Probe an einer Körperstelle begnügen darf, man muß vielmehr die Kapillarresistenz mit verschiedenen Methoden an verschiedenen Körperstellen prüfen. Je profuser und größer der Blutfleck dabei ist, desto wahrscheinlicher liegt eine thrombopenische Purpura vor. Das Phänomen im allgemeinen soll der Thrombozytenzahl proportional sein. Ich fand bei 46 Fällen von thrombopenischer Purpura der Literatur, daß der Stauungsversuch erst bei einer Plättchenzahl von 60 000 positiv ausfiel. Aber auch in Fällen von hochgradiger Thrombopenie wurde ein negatives R.L.-Phänomen (8 mal) beobachtet. Wo das Rumpel-Leed bei der Haemophilie angestellt wurde (13 Fälle) war er meist negativ (12 Fälle) und nur in einem positiv. Der Skorbut zeigte auch bisweilen ein positives R.L.-Phänomen, es hing hier aber nicht mit der Thrombozytenzahl zusammen, sondern war vielmehr der Ausdruck einer allgemeinen primären Gefäßwanddysplasie.

### Erbgang.

Die prägnanteste erbliche Krankheit ist die Haemophilie. Sie ist eine rezessiv geschlechtsgebundene Erbkrankheit, die ausschließlich männliche Individuen betrifft. Die Haemophilie kann aber auch als sogenannte sporadische Haemophilie auftreten, bei der verlängerten Gerinnungszeit und normale Thrombozytenzahlen für die Diagnose maßgebend sind, während die Heredität in den Hintergrund tritt. An zweiter Stelle kommen die hereditären Thrombasthenie und die Thrombopathie, die zwar der Haemophilie ähnliche Blutbefunde und normale Thrombozytenzahlen aufweisen, deren Vererbung aber keine Geschlechtsgebundenheit zeigt. Diese Diathesen werden mit Vorliebe, aber nicht ausschließlich durch das weibliche Geschlecht übertragen und befallen, beide Geschlechter in gleicher Weise. Die Unterscheidung von Haemophilie kann weiter durch die Untersuchung der Gerinnungs- und Blutungszeit getroffen werden. Bei der Haemophilie liegt die Störung der Gerinnung in der ersten Gerinnungsphase, d. h. der Thrombinbildung. Bei den beiden anderen Erkrankungen liegt sie in der letzten Gerinnungsphase, nämlich der Retraktion des Blutkuchens, nachdem die Gerinnung in normaler Zeit erfolgt ist. Die Blutungszeit ist bei der Thrombasthenie und bei der Thrombopathie verlängert, bei der Haemophilie dagegen normal. Eine andere Krankheit, bei der eine hereditäre Neigung zu Blutungen hier in Frage kommt, ist die Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica (Osler). Sie zeigt aber einen normalen Blutbefund und die Kranken neigen zu Blutungen

als Folge ihrer angeborenen Teleangiectasien an Händen und Schleimhäuten. Das Leiden ist dominant vererbbar und befällt beide Geschlechter.

### Krankheitsverlauf.

Akut verlaufen haemorrhagische Diathesen bei infektiös toxischen Prozessen. Die Aleukia haemorrhagica verläuft in zwei Formen, einmal als mehr chronische, den essentiellen Thrombopenien ähnliche Krankheit und zweitens fourdroyant, innerhalb weniger Tage zum Tode führend mit einer hochgradigen Verminderung der Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten und erhöhtem Färbeindex. Die Purpura Henoch-Schönlein ist auch ein akut einsetzendes Leiden, das später aber zu Rezidiven neigt. Die anderen haemorrhagischen Diathesen (Thrombopenie, Thrombasthenie, Thrombopathie, Haemophilie, Skorbut usw.) zeigen einen mehr chronischen Verlauf.

## I.

### Hämophilie.

Johann Sch., 34 J.

Ob Großvater oder Onkel mütterlicherseits Bluter waren, ist dem Kranken nicht bekannt. Vater gesund, Mutter an Lungenleiden gestorben. Ein Bruder des Patienten war Bluter; durch mehrfache Blutergüsse im Kniegelenk hatte er ein versteiftes Bein; er starb an einem Kehlkopfleiden. Zwei gesunde Schwestern und vier Halbschwestern.

E. A.: Mit fünf Jahren biß er sich auf die Zunge, die stark blutete; eine Blutstillung war nur mit der glühenden Schlinge möglich. Mit zwölf Jahren verletzte er sich am Hinterkopf, die Wunde wurde mit Silberdraht genäht, den der Arzt der Blutungsgefahr wegen liegen lassen mußte. Vom Schulalter an öftere Blutungen in beiden Knien, Hüft- und Ellenbogengelenk rechts, besonders im Winter und bei trübem Wetter. Die Folge war eine leichte Versteifung des rechten Knies, das nur bis zum rechten Winkel flektiert und nicht ganz gestreckt werden kann. Deshalb war der Kranke im Juni-Juli 1928 und 1929 in ärztlicher Behandlung, wo eine Ger.-Zeit von 75 Min. festgestellt worden sein soll. 3 Monate vor der Krankenhausaufnahme spürte der Kranke beim Strecken des Beines Schmerzen im Hüftgelenk. Er nahm heiße Salzwasserbäder und ging zu Bett. Die Schmerzen verstärkten sich, zogen in den rechten Unterbauch und haben bis jetzt angehalten.

Befund: Haut und Schleimhäute sehr schlecht durchblutet. Hautfarbe blaß. Geräusch über allen Ostien. Leib rechts sehr schmerzhaft und stark gespannt. Beide Kniegelenke aufgetrieben, rechts stärker als links. Das rechte Knie kann nur bis zu einem Winkel von 90° gebeugt und nicht ganz gestreckt werden. Das linke Knie kann nicht ganz gestreckt werden. Intermitt. hohes Fieber bis 41° C. rectal.

Blutbefund: Erythrozyten 1,6 Mill.
Hämoglobin 28%.
Leukozyten 14 200 — Eo. 1, Stab 6, Segm. 69, Ly. 21, Mo. 3.
Thrombozyten 240 000.
Gerinn Zeit (Hohl.-Kap. Venenblut). Beginn bei 40'.
Blutungszeit (Duke) 4'.
Ca im Serum — 8,83mg %.

Verlauf: 450 ccm Blut wurden sofort transfundiert und Herzmittel (Campher) gegeben. Weiter suchte man die Gerinnungsfähigkeit des Blutes durch Einspritzungen von Kochsalz und Calcium i. V. und von Clauden zu erhöhen. Zwei Tage hindurch traten ausgedehnte Hämatombildung am rechten Unterbauch und Oberschenkel auf. Die Spannung des Leibes rechts ließ wesentlich nach. Patient fühlte sich sehr müde. Die Blutungen traten wieder nach einer 16tägigen Pause im rechten Ellenbogengelenk auf. Obwohl man Calcium dem Patienten darreichte, blieb der Ca.-Spiegel etwas niedrig: 9. 7. mg %. Die Temperaturen fielen allmählich ab und es trat subjektives Wohlbefinden ein. Die Blutung ins rechte Ellenbogengelenk ist schnell zum Stehen gekommen. Keine Schmerzen bei Bewegungen. Im Laufe der Behandlung stieg der Hb.-Gehalt von anfänglich 28 auf 88 und die Zahl der Ery von 1,6 Mill. auf 4,9 Mill. (Pil Blaudii und Pil asiaticae). Der Ca-Spiegel im Serum ließ sich durch den Calcinose-Faktor beeinflussen, er stieg bis auf 14 mg/%, jedoch trat ein neues handtellergroßes Hämatom am Unterarm links an der Beugeseite auf, sowie an dem gleichen Arm nahe dem Epic. lateralis. Drei Tage danach Beginn einer neuen kleineren Blutung im rechten Ellenbogengelenk und ins subkutane Gewebe an der rechten Hüfte. Ca-Spiegel betrug jetzt 10,8. Es wurde nun versucht, das Krankheitsbild durch Prolangaben zu beeinflussen. Es traten keine Blutungen mehr auf. Der Kranke fühlte sich sehr wohl und frisch. Entlassung.

Hgb. 85% — Ery 4,74 Mill.
Leuco 7600 — Eo 3; Stab 3, Segm. 63, Lympho 28. Mo. 3.
Thrombozyten 250 000, Calcium im Serum 10,6.

Epikritisch: Hämophilie: Hypocalcämie reagierte auf Zufuhr des Calcinosefaktors. Blutungen wesentlich durch Prolangaben beeinflußt.

## II.

### Hämophilie.

Leo Baum, 24jähr., Musiker.

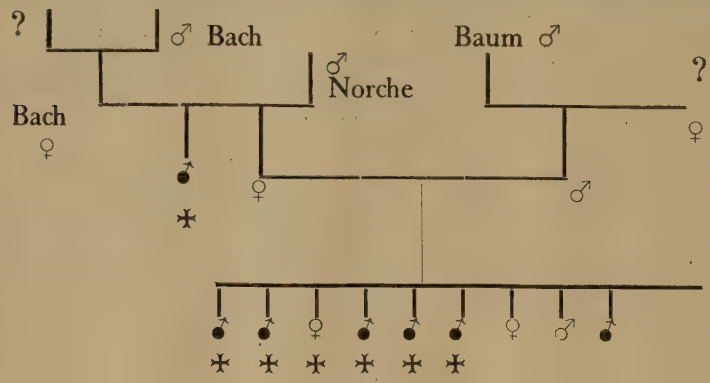
Stammt aus Bluterfamilie. Seit frühester Jugend ist Patient Bluter. Häufiges Nasenbluten; Gelenkblutungen, die zur Versteifung des rechten Kniegelenkes, zur Spitzfußstellung rechts und zur Versteifung des rechten Ellenbogens führten. Auch fanden schwer stillbare Blutungen nach kleinen Traumen statt. Bei der ersten Aufnahme (1926) hatte Patient eine 1 cm lange Schnittwunde am rech-

ten Oberarm, die über sechs Stunden stark blutete. Nach Verschorfung der Wunde konnte die Blutung zum Stillstand gebracht werden. In der Zwischenzeit fanden Nieren-, Darm- und Gelenkblutungen statt. Patient spürte Schmerzen bei jeder Gelenkblutung, auch hat er kolikartige Krampfanfälle bei der Darmblutung gehabt. Er wurde mit Calcium, Clauden und Cebion, Nateina behandelt. Er kommt jetzt wegen einer stark blutenden Schnittverletzung an der linken Hand.

Blutbefund: Hgb. 80%, Ery 4,4 Mill.
Leukozyten 6 500. — Stab. 4, Seg. 48, Ly 48.
Thrombozyt. 88 000 (früher 150—180 000).
Blutungszeit (Duke) 90."
Gerinnungszeit (Hohlcap. Meth. im Venenbl.):
Beginn bei 21', Ende bei 65'.
Ery.-Resistenz — Beginn Hämolyse bei 0,45% NaCl.

Verlauf: Die blutende Schnittverletzung konnte durch Injektion von 8 ccm Clauden zum Stehen gebracht werden. Weiterhin wurde Patient mit i. v. Injektion von 200 mgr. Cebion pro die behandelt. Da von Injektionsstellen ausgehend Hautblutungen auftraten, mußte man von weiteren Injektionen absehen und wieder zur per oralen Cebionapplikation übergehen. Patient wurde entlassen. Seit der ersten Aufnahme haben sich die Thrombozytenwerte verschlechtert von 182 000 auf 88 000, aber durch die kombinierte Cebion und Nateina Behandlung hat die Blutungsbereitschaft abgenommen.

Bei dem Patienten handelt es sich um eine echte Hämophilie. Der Stammbaum der Familie zeigte folgende Belastung:




## III.

### Essentielle Thromboponie.

Walter St., 30 J., Metallarbeiter.

Vater an Kehlkopfkrebs gestorben. Mutter und zehn Geschwister gesund. Vom Auftreten haemorrhagischer Erkrankungen in der engeren und weiteren Familie nichts bekannt. Vor sieben

Monaten Sehnenscheidenentzündung am rechten Arm. 4 Wochen später bemerkte Patient rote Fleckchen an beiden Beinen, die stark juckten. Es traten dann „Blutblasen" an der Zungen- und Mundschleimhaut, Zahnfleischblutungen und öftere Nasenblutungen auf. Beim Rasieren bluteten kleine Verletzungen lange.

Befund (25. 2. bis 18. 3. 1932): An Brust, Händen, Füßen und Unterschenkeln stecknadelkopfgroße Blutaustritte (Purpura). Am rechten Knie bläulich gefärbte, pfennigstückgroße Blutaustritte. Am Gaumen und Zahnfleisch ältere Blutungen. Temperatur normal.

Hb. 81%, Ery. 4,9 Mill., Leuk. 6200, 4% Eos, 3% Stabk., 63% Segm., 28% Lymph., 4% Monoc. Thrombozyten (Fonio) 88 000 bis 76 000.

Therapie: Vigantol (2mal 1 mg tägl.). Calcium Sandoz i. m., Calcium Resorpta p. o., Clauden (3mal 10 ccm), 3mal Milzbestrahlung.

Patient wurde entlassen, Milzentfernung vorgesehen.

Wiederaufnahme: 25. 4. bis 20. 5. 1932.

An Armen, Beinen und auf der Brust erneut fleckige Blutungen ohne ersichtliche Ursachen. Vor drei Wochen spontane Anschwellung am linken Fußknöchel. Der Arzt verschrieb eine elastische Binde, unter der sofort zahlreiche kleine Blutungen auftraten. Am linken Handgelenk größere Hautblutung, Zahnfleischblutungen.

Befund. Kein Fieber. Purpura an Füßen und Stamm, Suggilationen in Ellenbeuge und Handgelenkgegend. Zahnfleischblutungen. Kein Milztumor.

Hgb. 83%, Ery. 5,3 Mill., F. I. 0,7, Leuco. 7400. — 2% Eo., 6% Stab., 58% Segm., 30% Lymph., Thrombozyten (Fonio): 160 000 bis 106 000.

Blutgerinnungszeit (Hohl-Cap., Venen-Blut.) Beginn nach 14', Ende nach 18'.

Blutungszeit (Duke): länger als 5 Min.

Rumpel-Leede positiv.

Ca im Serum 11,5 mg%.

Nach Bestrahlung der Milz stiegen die Thrombozyten auf 120 000. Entlassung.

Wiederaufnahme: 5. bis 23. 7. 1932.

In der Zwischenzeit war Patient in einer Schleiferei und mit Gartenarbeit beschäftigt. Überall, wo die Haut auch nur den leisesten Druck bekam, gab es blau-rote Flecken. An der Wangen-Schleimhaut fand sich jetzt ein linsengroßer Blutfleck, auch an der Innenseite des rechten Unterarm ein 5 cm langer, ½ cm breiter Blutfleck. Milz nicht vergrößert. Kein Fieber.

Hb. 95%, Ery. 5 Mill.

Leuk. 8200. — 4% Eo., 6% Stab., 64% Segm., 23% Lymph., 3% Monoc.

Thrombozyten (Fonio) 30 000—50 000.

Blutungszeit (Duke): 27'—12 Min.

Blut-Gerinnungszeit (Hohl-capilarre, Venenblut): Beginn 15', Ende 30'.

Calcium im Serum 14,1 mg%.

Therapeutisch wurde Nateina gegeben, aber ohne daß eine wesentliche Besserung eintrat. Milzexstirpation vorgeschlagen. Entlassung:

Kontrolluntersuchung 22. 8. bis 10. 9. 1932: An beiden Unter- und Oberschenkeln zahlreiche Purpuraflecken.

Hb. 95%, Ery. 5,1 Mill., Leuk. 6500—9500. — 62% Segm., 1% Stab., 35% Lymph., 1% Monoc., 1% Eo.

Thrombozyten 204 000.

Blutungszeit: 10 Min. bis 15 Min.

Blutgerinnungszeit (Venenblut in Hohlcapillare): 17—22 Min.

Splenectonie wurde abgelehnt, dem Patienten geraten, sich bei erneuter Blutung sofort in klinische Behandlung zu begeben.

Es handelt sich hier um eine essentielle Thrombopenie, die nach ihrem bisherigen Verlauf als benigne anzusprechen ist. Trotzdem wäre eine Milzentfernung anzuraten, einmal um die stets recidivierenden, wenn auch leichten Schübe haemorrhagischer Diathese zu beseitigen und da weiter mit der Möglichkeit bedenklicherer Exarcerbierung der Purpura und einer Knochenmarkserschöpfung zu rechnen ist.

## IV.

### Essentielle Thrombopenie.

Frau Bertha W., 57 J.

Familiär nicht belastet.

Patientin war früher nie ernstlich krank bis vor vier Jahren. Sie erlitt damals einen Nervenzusammenbruch (?), fiel hin und war für ein paar Stunden bewußtlos. Danach konnte sie rechts, Arm und Bein nicht bewegen, nicht sprechen, wohl aber alles verstehen. Nach 14 Tagen bildeten sich die Erscheinungen vollkommen zurück. Vor drei Jahren stürzte sie über einen Stein, danach soll der Stuhl schwarz gewesen sein. Im Anschluß daran starke Blutarmut. In der letzten Zeit Allgemeinbeschwerden: Müdigkeit, Schwächegefühl, Appetitlosigkeit, Stuhl normal gefärbt. Nahrung ausreichend und nicht einseitig, besonders hinreichend frisches Gemüse und Obst. Patientin klagt seit einiger Zeit über starkes Zahnfleischbluten, die Zähne sollen sich in den letzten beiden Jahren gelockert haben.

Befund: Gelblich blasse Patientin, in ausreichendem Kräfte- und Ernährungszustand. Am ganzen Körper und der Wangenschleimhaut stecknadelkopf- bis linsengroße Blutungen.

Blutbild:

| | | |
|---|---|---|
| Hb 38—40 %: | Anisocytose + | Reticulocyten 3 ‰ |
| Ery 3,35—3,6 Mill. | Poikiloctose (+) | bis 11 ‰ |
| F. J. 0,6—0,5 | keine Polychromasie | bis 31 ‰ |

Leuk. 3800. — 4% Stab., 70% Seg., 3% Eo., 1% Baso., 22% Ly.
Thrombocyten (Fonio): 58 000—55 000.
Blutungszeit: 12 Min. resp. 16 Min. 40 Sek. (nach Duke).
Blutgerinnungszeit (Venenblut in Hohlcapillare): Beginn bei 8 Min., compl. bei 10 Min.
Erythrocyten-Resistenz: Haemolyse-Beginn bei 0,54%, compl. bei 38% NaCl.
Westergreen: 14 : 31.
Serum-Bilirubin 1,3 bis 0,5 mg%.
Serum-Calcium 9,6 resp. 10,71 mg%.
Urin: Bilirubin neg. Stuhl: Bencidin neg.
Haematoporphyrin: 5 cm (+), 4 cm neg.
Rumpel-Leede negativ.

Magensaft: 15 ccm Nüchternsekret (trüb mit Schleim, Epith. (+). Ery. (+), Bencidin +, Guajak (+); Säurewerte 70/15. Nach Bouillon-Probetrunk Anstieg in 50 Min. auf +59/+42. Entleerungszeit 80 Min.

Verlauf: Fieberfrei. Es gelang in 32 Tagen nicht, durch Leberbehandlung (3 Campolodepots à 10 ccm anschließend 7 Tage lang tägl. je 5 cm Campolon und schließlich 10 Tage lang tägl. 5 ccm Hepaventrat i. m.). die Anaemie nennenswert zu beeinflussen: Die Ery. stiegen nur bis auf 3,71 Mill., das Hb. auf 45%, Reticulocytenanstieg bis maximal 50 ‰. Thrombocyten unverändert um 50 000. Zahnfleischblutungen und Purpuraefloreszenzen, anfänglich noch in Schüben auftretend, gingen langsam zurück. Dagegen stiegen die Blutungszeiten an (über 28 Min.) Subjektiv Besserung des Allgemeinbefindens. Anschließende Eisenbehandlung (13mal 1 ccm Sideroplen i. m., dazu tägl. 3mal 2 Tabl. Ferrostabil) führte nach weiteren 18 Tagen zu einem Ery-Anstieg auf 4,5 Mill.- Hb-Anstieg auf 60% und Reticulocytenanstieg bis 83 ‰. Dabei weitere Besserung des Allgemeinbefindens und Sistieren der Zahnfleisch- und Hautblutungen. Splenectomie vorgesehen. Dann aber trat plötzlich ein lebensbedrohlicher Ausbruch der haemorrhagischen Diathese ein: Haut-, Zahnfleisch-, Nasen-, Darm-, Blasen-, Conjunctival- und Augenhintergrundsblutungen, psychische Störungen erweckten Verdacht auf gleichzeitige cerebrale Blutungen. Die Thrombocyten-Kontrolle ergab völliges Fehlen der Plättchen. Die Schwere des Zustandes verbot jetzt Splenectomie, mit der vorher wegen der Besserung des Blutbefundes, dem Sistieren der Blutungen und der nicht kritischen Thrombocytenzahl (um 50 000) vorerst noch gewartet war. In den nächsten 8 Tagen wurden darauf neben dem Ferrostabil tägl. 150 mgr Cebion i. v. gegeben. Das klinische Bild änderte sich nicht, es trat vielemehr noch gehäuftes Blutbrechen hinzu. Thrombocyten fanden sich entweder während dieser Zeit überhaupt nicht, oder nur nach längerem Suchen einige morphologisch stark veränderte Plättchen, teilweise in Riesenform. Da eine Milzexstirpation auch jetzt mit Rücksicht auf das schlechte Allgemeinbefinden abgelehnt werden mußte, wurde die Cebion-

und Eisentherapie auf Detavit (3mal 20 per Os), Clauden (tägl. 5 ccm i. m.), Gelatine p. o. und Milzbestrahlungen (12mal je 200 r) kombiniert. Die Folge war in den weiteren 40 Tagen vorübergehender Thrombocytenanstieg, hauptsächlich nach der Milzbestrahlung, auf Werte, die zwischen 30 000 und 80 000 stark schwankten. Das allgemeine klinische Bild besserte sich aber, trotzdem Ery-Werte noch immer um 4 Millionen und das Hb um 60% schwankten (bei Reticulocyten um 6—19 ‰) nicht soweit, daß man sich jetzt zur Splenectomie entschließen konnte. Die Kranke war zwar auch weiter dauernd fieberfrei, Blutkulturen blieben steril und auch im weißen Blutbild fand sich nichts Auffälliges, sie zeigte aber ein delirantes Zustandsbild und hochgradige Reduzierung des allgemeinen Kräftezustandes. 18 Tage nach der letzten Röntgenbestrahlung trat trotz weiterer Zufuhr von Cebion (200—300—400 mgr tägl. i. v.), Detavit (tägl. 3mal 20 ccm p. o.), Clauden (tägl. 5 ccm i. m.) ein neuer, schwerer haemorrhagischer Schub, diesmal besonders mit starken Darm- und Blasenblutungen auf. Die roten Blutwerte fielen jetzt auf 1,3—1,8 Millionen Ery und Hb um 20%, bezeichnenderweise noch unter einem Reticulocytenanstieg auf 110—123—184 ‰. Die im Anschluß an die Milzbestrahlung vorübergehend auf 30 000 bis 80 000 angestiegenen Thrombocytenzahlen sanken mit dem neuen Purpura-Schub auf Werte, die zwischen 3000 und 25 000 schwankten. Da die wiederum aufgeworfene Frage der Indikation zur Splenectomie auch jetzt wegen des desolaten Zustandes verneint werden mußte, eine Fortsetzung der erwähnten Behandlung mit Vitaminen, Campolon und Haemostypticis in weiteren 27 Tagen keine Besserung des Krankheitsbildes brachten, wurden daneben eine nochmalige Milzbestrahlung (7 × je 200 r) und Bluttransfusionen (4 × je 500 ccm) versucht. Die somnolente Kranke wurde komatös und kam unter fortschreitendem Kräfteverfall und Zeichen einer Bronchopneumonie zum Exitus. In den letzten Tagen im Anschluß an die Bluttransfusionen Rectaltemperaturen bis 39°. Letzte Blutwerte:

Hb 25%, Ery 1,54 Mill.

Leuko 16 900. — 2% Jugendl., 19% Stab, 68% Segm., 5% Lymph., 6% Mono.

Thrombocyten 19 000 (Fonio).

Blutungszeit 55 Min. (Duke): Blutgerinnungszeit im Venenblut: Beginn bei 9 Min., compl. bei 10 Min.

Die Sektion ergab:

Sehr starke Rotfärbung des Knochenmarkes im Oberschenkel; hochgradige Splenomegalie mit Pulpaerweichung; schwere allgemeine Anaemie; leichte Verfettung und Ikterus der Leber; schwere Pachymeningitis haemorrhagica interna beiderseits; Braunfärbung der Leptomeninx an Konvexität und Basis Lungenoedem; beginnende konfluierende Bronchopneumonie beiderseits; eitrige Tracheobronchitis; Fettdurchwachsung des rechten Herzventrikels;

saure Erweichung des Magens; fleckige Lipoidose der Aorta; kleine Uterusmyome; Phlebolithen in den Parametralvenen; Blutungen in der Darmschleimhaut und Blase.

Epikritisch handelt es sich hier also um eine thrombopenische Purpura (essent. Thrombopenie). Charakteristisch ist der Verlauf in Schüben. Er hatte zu einer sekundären Anaemie geführt, die bei der Klinik-Aufnahme im Vordergrund stand. Sie reagierte schlecht auf Leber-, besser auf Eisentherapie, und zeigte eine verhältnismäßig gute Regeneration des Knochenmarks, die bis zuletzt anhielt. Da die Zeichen der haemorrhagischen Diathese daneben zunächst wenig in die Erscheinung traten und auch die Thrombopenie keine Indikation zur sofortigen Splenectomie gab, der klinische Befund andererseits langsam steigende Besserungstendenz zeigte, wurde mit der an sich indicierten Milzentfernung zunächst noch gewartet. Ohne Frage ist hierdurch der günstige Zeitpunkt zur Operation verpaßt worden. Dann trat, überraschend plötzlich, eine schwere Manifestation der bis dahin wenig deutlichen haemorrh. Diathese auf. Das Krankheitsbild wurde sogleich so schwer, daß eine Operation nicht gewagt werden konnte. Der Versuch mit allen in Frage kommenden internen Maßnahmen den bedrohlichen Zustand zu beseitigen, scheiterte. Speziell Vitamin C versagte trotz langer Zufuhr hoher Dosen. Nur nach Milzbestrahlung trat ein vorübergehender Thrombocytenanstieg ein, der aber nicht erheblich genug war, eine Wendung im Krankheitsgeschehen zu bringen. Diese Beobachtung lehrt, daß auch bei essentiellen Thrombopenien leichteren Grades mit der Milzextirpation nicht gewartet werden soll, da man sonst Gefahr läuft, durch überraschend auftretende Manifestation der haemorrh. Diathese den Zeitpunkt zur Splenectomie zu verpassen.

## V.

### Thrombasthenie (Purpura bei Basedow?)

Frl. Martha Schw., 40 J.

In der Familie nichts von Bluterkrankung bekannt. Mit 7 bis 8. mit 21 und mit 25 Jahren will Pat. an Gelenkschmerzen erkrankt gewesen sein. Menarche mit 14 Jahren, etwas unregelmäßig. 1929 Entfernung eines Ovarialtumors (Corpus Luteum Cyste). Pat. hat einmal als Kind und einmal mit 21 Jahren eine Pupura gehabt. Vor fünf Jahren Rheumatismus. Damals Flecken am Bein, rötlich dunkel, keine Knoten. Seit 4—5 Jahren oft geschwollene Beine. Im März dieses Jahres Entfernung eines Hämangiomes der Blase. Vor 14 Tagen traten an beiden Unterschenkeln plötzlich stark juckende, schmerzende Flecken auf, die sich rot, blau und gelb verfärbten. Zwei Tage später trat ein neuer Schub solcher Flecken am Oberschenkel auf.

Befund: Asthenische Frau, leichtes Glanzauge; deutliche

Struma, leicht gestaute Halsvenen. Milz und Leber nicht palpabel. An der Streckseite der Unterschenkel und Oberschenkel fanden sich einige 1—5 markstückgroße, nicht erhabene, blaugelb gefärbte, unscharf begrenzte Flecken. Ebensolche Flecken fanden sich an der Streckseite des Oberschenkels, etwa 1 Markstück groß, an der Tibia und an der linken Wade. Auf Druck waren diese Flecken stark schmerzhaft. Bewegung der Armgelenke schmerzhaft, jedoch kein patholog. Befund an Gelenken.

Blutbefunde: Hgb. 82%, Ery. 3,78 Mill., F. I. 1,08.

Leukocyten: 3% Stabk., 2% Eosin, 74% Segementk., 14% Lymph., 1% Basoph., 1% Mono.

Thrombozyten 272 160 (Fonio).

Blutungszeit (Duke): 16 min.

Gerinnungszeit: (Hohlcap. Methode im Venenblut).
Beginn bei 10'. — Ende bei 23'.

Bilirubin 0,2 mg %.

Calc. im Serum 10,1 mg %.

Blutsenkung 20—46

WaR ∅.

Verlauf: Im allgemeinen verlief die Erkrankung fieberfrei. Am rechten Oberschenkel entwickelte sich ein neuer etwa 5 Markstück großer, bläulich gefärbter Fleck, der leicht knotig vorgewölbt, auf Druck schmerzhaft war und wie ein subkutanes Hämatom nach Kontusion aussah. Auch waren Ery im Urin und Blut im Stuhl vorhanden. Keine spez. Therapie gegen die Blutflecken. Die Gelenkschmerzen besserten sich unter antineuralgischen Mitteln. Die Blutungszeit sank über 9, 8, 5, 4 auf zuletzt 3 Minuten. Die Gerinungszeit blieb verzögert: Beginn bei 35'; Complet bei 90'. Pat. wurde entlassen.

Bei der Wiederaufnahme nach knapp einem Jahre: Pat. klagte immer noch über Gelenkschmerzen, vergesellschaftet mit blauen Flecken. An beiden Unterschenkeln waren zahlreiche gelb-grüne, etwa 2-Markstück große Flecken und an der rechten Wade war ein handtellergroßer bläulicher Fleck vorhanden. Die Flecken waren stark druckschmerzhaft. Die Bewegungen in beiden Hüft- und Kniegelenken waren schmerzhaft eingeschränkt, ebenso in linken Schulter- und Ellenbogengelenk. Milz nicht vergrößert. Kein Fieber.

Blutbefund: Hgb. 79%, Ery 4,2; Blutsenkung normal.
Leuko 5 600. — Baso 3%, Eo. 1%, Segm. 55%, Ly. 35%, Mo. 6%.

Thrombozyten 260 000 (Fonio).

Blutungszeit (Duke): 8' 30".

Ger. Zeit: Anfang 5'. — Ende 18'. (Venenblut in Hohlkapillare.)

Grundumsatz gesteigert um 16—28%.

Calcium: 10,3. — Bilirubin 0,27 mg %.

Verlauf: Die Gelenkbeschwerden gingen nach Pyramidon zurück. Später traten wieder blaue Fleckecken auf, die nach einigen Tagen verschwanden. Patientin wurde entlassen.

Dieser Fall wäre am ehesten als Thrombasthenie zu bezeichnen. Glanzmann fand in dieser Krankheit die Erklärung für viele als „weibliche Hämophilie" bezeichnete Krankheiten. Die normalen Zahlen der Thrombozyten, zuweilen mit einer verlängerten Gerinnungszeit, gaben ihm Anlaß, die Thrombozyten näher zu betrachten, und er glaubt, daß durch fehlerhaft vererbte Anlage die Thrombozyten einen mangelhaften Abschluß der lädierten Gefäßwände durch einen minderwertigen Thrombus bilden. Er bezeichnete daher diesen Zustand als „Thrombasthenie". Leider fehlen bei unserer Pat. die Angaben über das Verhalten des Blutkuchens, so daß wir die Diagnose nur per exelusienem stellen können. Es sind in der Literatur weiter Purpura-Erkrankungen bei Basedow mitgeteilt worden (Dennig, Jackson, Toland-Askey). Auch wurden Beziehungen zwischen haemorrhagischer Diathese und Dysthyreosen (Oddo-Mottei) aufgestellt, so daß man bei unserer Kranken auch an diese Möglichkeit auch denken könnte. Die beschleunigte Blutsenkung erklärt sich durch die entzündliche Gelenkaffektion.

## VI.

### Purpura Henoch-Schönlein.

Franz R., 13j. Knabe.

Fam.-Anamn.: o. B.

Am 28. Juni 1934 erkrankte Patient plötzlich mit einer Schwellung am linken Unterarm. Am nächsten Tag trat eine Schwellung des rechten Unterarmes auf. Nach zwei Tagen war das rechte Kniegelenk geschwollen. Kein Fieber. Die Schwellungen gingen zurück, aber es traten kleine Pöckchen auf, die zu blauroten Flecken wurden. Sonst keinerlei Beschwerden. Auf Befragen gibt Patient an, daß er am Tag vor Beginn der Erkrankung Kirschen und Johannisbeeren gegessen habe; sonst habe er Obst gut vertragen. Zwei Tage vor seiner Überweisung in die Klinik bekam er plötzlich Leibkrämpfe und Erbrechen. Bei der Aufnahme waren beide Arme mit unregelmäßigen blauroten Flecken bedeckt; Abdomen gespannt mit Druckschmerzhaftigkeit in der Nabelgegend, Milz perkutorisch nicht vergrößert.

Blutbefund: Ery 4,4 Mill., Hgb. 78%.

Leukocyten 11 000. — Eo 2, Stab 27, Segm. 51, Ly 16, Mono. 5.

Thrombozyten 440 000 (Fonio).

Gerinnungszeit: (Hohlcap. Meth. im Venenblut).
Beginn bei 6', Ende bei 8'.

Blutungszeit (Duke): 3' 10".

Blutsenkung: $\frac{10—23}{88}$

Verlauf: Die blauroten Flecken an beiden Unterarmen blaßten ab und verschwanden. Es blieben nur die geröteten Pöckchen, kein Jucken. Nach zwei Tagen traten wieder starke Schmerzen in der Nabelgegend mit Durchfällen auf. Kein Erbrechen. Augenhintergrund: o. B. Nach Belladonna Schmerzlinderung. Benzidinprobe im Stuhl war positiv. Nach zwei Wochen trat eine erneute schwere Purpurabildung und krampfartige Schmerzen im Abdomen auf. Teerstühle. Blutungszeit: 6' 40". Gerinnungszeit: Beginn 5' — Ende 8'. Magendarmpassage gab kein Beweis für organische Colonaffektion. Behandlung mit Calcium Sandos.

Blutbefund nach zwei Tagen: Ery 4,4 Mill. Hgb. 78%, Leukozyten 8 600: Eo 2, Stab 2, Segm. 78. Lympho 16, Mono 2; Thrombozyten 440 000. Gerinnungszeit: Beginn bei 10' — Ende bei 13'. Blut im Stuhl, Eiweiß und Ery im Urin. Nach drei Tagen ist Purpura abgeklungen. Sanguis im Stuhl immer noch positiv. Weitere Behandlung mit Oraldin. Blutsenkung 32—45. Gerinnungszeit: Beginn bei 6' — Ende bei 9'. Blutungszeit 3'. Nach drei Tagen bekam Patient ganz plötzlich am Nachmittag einen neuen Anfall. Er wälzte sich unruhig im Bett, drückte sich auf den Leib, jammerte und stöhnte. Drei Tage danach war die Benzedinprobe im Stuhl positiv und es fanden sich Ery im Urin. Nach Vigantolbehandlung fühlte sich Patient wieder wohl. Sanguis im Stuhl negativ. Nach vorübergehender Besserung plötzlich erneut Leibschmerzen. Ery und Eiweiß im Urin positiv. Pat. klagte über heftige Schmerzen und Druckempfindlichkeit in der Gegend des McBurneyschen Punktes. Temperatur 37,4° C., Leukozyten 14 000. Verdacht auf Appendicitis (leichte Druckschmerzhaftigkeit im rechten Unterbauch ohne reflektorische Muskelspannung). Nach Behandlung mit Papaverin und Wärme klangen Beschwerden ab. Blut im Stuhl und Haematurie waren immer noch vorhanden. Ferner fand man Wurmeier und Trichocephalus dispar im Stuhl. Entlassung auf Wunsch.

Die Krankheit zeigt den typischen Verlauf einer Schönlein-Henoch'schen Purpura, die sowohl mit Gelenkbeschwerden wie auch mit mehr im Vordergrund stehenden kolikartigen Schmerzen, begleitet von Haut- und Darmblutungen charakterisiert ist. Die Blutungszeit war durchschnittlich normal, jedoch verschlechterte sich die Gerinnungszeit zweimal vom Intervall zum Anfall hin. Im Urin wurde Eiweiß und Erythrozyten nachweisbar. Die Angabe über das Zustandekommen der Erkrankung nach reichlichem Genuß von Kirschen und Johannisbeeren spricht in etwa auch für die allergische Genese. Das Auftreten von kleinen Pöckchen, die später haemorrhagisch wurden, zeigt uns die kapillar-toxische Wirkung des Giftes mit sekundärem Blutaustritt. Eine Beurteilung des therapeutischen Erfolges (Calcium Sandoz, Oraldin, Vigantol, Vitaman C) war in diesem Falle nicht möglich.

## VII.

### Aleukia haemorrhagica.

Johann Ro., 17 J.

Vater und Mutter gesund. In der Familie sind eigentliche Blutkrankheiten nicht bekannt, doch hatten mehrere Geschwister in jüngeren Jahren öfters Nasenbluten.

Bis vor zwei Wochen (8. 3. 1933) war Patient nie krank. Er blutete damals plötzlich zum ersten Male stark aus der Nase (ungefähr eine Stunde). Am 12. 3. erneutes Nasenbluten, das vier Stunden anhielt. Patient wurde ins Krankenhaus eingeliefert und blutete dort weiter. Am 21. 3. wurde er in die Hals-, Nasen-, Ohrenklinik Bonn überwiesen und von dort am 22. 3. in die Medizinische Klinik verlegt.

Befund: Kleiner, schmächtiger Junge in sehr reduziertem Ernährungszustand; stark anämisch; Hautfarbe gelblich-blaß. Status hypoplasticus; Nase: rechts Tampon, Blut-Koagula und Krusten an beiden Nasenlöchern. Systolisches Geräusch, über der Spitze und der Pulmonalis am besten hörbar. Puls frequent, weich (125), Temperatur 38,3° C. Leib etwas gespannt, schlecht eindrückbar, leichter Meteorismus. Keine Resistenz, keine Schmerzhaftigkeit. Milz und Leber nicht palpabel. Gelenke frei beweglich.

Blutbefund: Hgb. 22%, Ery 780 000, F. I. 1,4.
Leuko 6000;
5% Stabk.,
44% Segmentk.,
40% Lymph.,
11% Monoc.,
Thrombozyten fast Null.
Blutgerinnung 34' (Hohlcapillare, Venenblut),
Blutkulturen — steril,
Hämatoporph. — negativ.

Verlauf: Es gelang anfangs, die Anaemie durch Calcium, Clauden und Bluttransfusionen zu heben; Anstieg der Ery von 780 000 auf 1,62 Mill., des Hgb auf 32%. Aber wenige Tage danach sanken Ery und Hb. wieder auf niedrige Werte (680 000 Ery — 14% Hb.). Auf erneute Bluttransfusion stiegen die Ery auf 1,89 Mill. und die Hb. auf 41%. Weitere Behandlung mit Nateina und Campolon. Die Nasenblutungen traten dabei noch häufiger auf und es gesellten sich Augenhintergrundsblutungen hinzu. Auch traten einige Tage lang Temperaturen bis 39° rektal auf. Das weiße und rote Blutbild waren hochgradig vermindert: Hgb. 21%, Ery 800 000, Leukozyten 2000. Keine Linksverschiebung (2—4% Stabkern.). Starke relative Lymphocytose (60—70%) und leichte Monocytose (5—7%). Thrombozyten waren im Ausstrich nicht zu finden. Nach erneuter Transfusion standen die Blutungen, und das Blutbild besserte sich etwas. Ery 2,0 Mill., Hg 37%, Leuko 3400; weißes Blut-

bild wie vorher. Keine Thrombozyten. Nach einer Woche trat eine erneute starke Nasenblutung mit Fieber bis 39°, Puls 115 auf. Im Anschluß an eine Bluttransfusion stiegen die fast fehlenden Thrombozyten vorübergehend auf 13 000. Im weißen Blutbild war weiter konstant eine Leukopenie (2000—3000) mit relativer Lymphozytose (70—80%) vorhanden. Auch eine Röntgenbestrahlung der Milz hatte keinen Einfluß auf die Thrombozytenzahlen und das weiße oder rote Blutbild. Es entwickelte sich ein nekrotisierender Prozeß mit graugelbem Belag auf der rechten Tonsille. Temp. 41°, Puls 125, Hg 20%, Ery 0,9 Mill. F. I. 1,1.

Leukozyten 2600, Lymphzyten 68%, Seg. 20%.

Thrombozyten fehlten.

Es wurde dann eine Arsacetin- und Nateina-Behandlung angeschlossen. Die Nasenblutungen und Blutbefunde blieben unbeeinflußt. Erst nach einer Bluttransfusion besserte sich der Zustand des Patienten etwas. Er wurde lebhafter und bekam frischere Gesichtsfarbe. Hb. 21%, Ery 1,3 Mill., F. I. 0,9, Leukozyten 2100. Da alle internen Maßnahmen (Milzbestrahlung, Calcium, Clauden, Nateina, Kongorot, Arsen 4 Bluttransfusionen) die Blutungen bzw. die Theombopenie nicht beeinflußt hatten, wurde der Patient zur Splenectomie der chirurgischen Klinik überwiesen.

Pathol. Befund: Die exstirpierte Milz zeigte eine starke Hyperaemie der Pulpa mit Vermehrung der Pulpazellen. Die Malpiphischen Körperchen traten auffallend deutlich hervor, zeigten typische Keimzentrenbildung und waren dadurch vielfach vergrößert. Im Bereich des Sinus der Pulpa bestand ziemlich reichliche, teils fädige, teils blasige Eisenablagerung (Eisenreaktion). Der Allgemeinzustand des Patienten besserte sich nach der Splenectomie erheblich. Die Thrombozyten stiegen allerdings von 2300 nur auf etwas über 20 000 an. Die Nasenblutungen wurden aber seltener und schwächer. Drei Monate nach der Entlassung des Patienten stellte er sich zur Nachuntersuchung: Hg 30%, Ery 1,43 Mill., Poikilo- und Anisozytose. Leukozyten 3000, Stab 4%, Seg. 9%, Lymphozyten 78%, Monozyten 8%, Ee 1%, Thrombozyten 30 000.

Die auffallendsten Erscheinungen bei dem Kranken waren die häufigen und starken Nasenblutungen. Merkwürdigerweise wurden Hautblutungen nicht beobachtet. Die essentielle Thrombopenie trotzte allen internen Maßnahmen, sodaß man sich zur Milzexstirpation entschloß. Der Erfolg war ein geringes Ansteigen der Thrombozyten, der Allgemeinzustand des Patienten besserte sich und die Nasenblutungen wurden seltener und schwächer. Das weiße und rote Blutbild blieb aber unverändert. Die Leukozyten bzw. die Granolozyten waren dauernd stark vermindert und es bestand eine relative Lymphozytose. Dies deutet in etwa auf das Krankheitsbild einer Agranulozytose hin, aber die hochgradige Verminderung der Erythrozyten und Thrombozyten sowie die Blutungsneigungen standen doch im Vordergrund, sodaß die Diagnose Aleukia hae-

morrhagica berechtigt ist. Die Verlängerung der Gerinnungszeit auf 34' spricht nicht gegen eine Aleukia haemorrhagica: die hochgradige Thrombopenie ist Ursache dieser Verzögerung der Gerinnung. Das Auftreten eines nekrotisierenden Prozesses auf der Tonsille zeigt die verminderten Abwehrkräfte des Patienten, wie wir es bei Aleukia haemorrhagica, die mit der Leukopenie einhergeht, öfter sehen.

---

Zum Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. P. Martini herzlich für die Überlassung des Themas und die vielfache Unterstützung sowie Herrn Dr. Nagel für seinen freundlichen Rat bei der Abfassung der Arbeit, meinen verbindlichen Dank auszusprechen.

## Literatur.

### Skorbut.


1. Bis hier zitiert nach Hirsch: Handbuch d. historisch-geograph. Path. Bd. I. 1860. S. 521.
2. Lind: Treatise on Scurvy. Edingburgh. Scottland 1752.
3. Garrod: Monthly-Journ. 1848.
4. Home: Lancet. 1900. 4. August.
5. Wrigth: Arch. f. path. Anat. u. Physiol. Bd. 180. 1909.
6. Curran: Dublin-Jornal. 1847. August. Irland.
7. Holst-Fröhlich: Ztschr. f. Hygiene. Nr. 75. 1913. S. 334.
8. Hopkins: Journal of Physiol. Nr. 44. S. 425. 1912.
9. Cas. Funk: Ergebnisse der Physiol. Nr. 13. 1913. S. 125.
10. Szent-Györgyi: Dtsch. Wo. 1932. I. S. 832.
11. Bamberger-Wendt: Klin. Wo. 1935. I. S. 846.
12. Giroud-Leblond: C. r. Soc. Biol. Paris 116. 629. 1934.
13. Kollath: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 168. 1932; Nauuyn-Schimedeberg, Arch. 167. S. 538. 1932.
14. Hess: J of Amer. Med. Assoc. 76. S. 693. 1921.
15. Aschoff-Koch: Der Skorbut. 1919.
    Koch: Dtsch. Med. Wo. 1921. I. S. 749.
16. Opitz-Zweig: Jhrb. f. Kinderh. Bd. 107. S. 155. 1925.
17. Leder: Münch. Med. Wo. 1928. I. S. 562.
18. Leichentritt-Grünmandel: Ztrbl. f. d. Ges. exp. Med. 29. 1922, S. 658.


### Hämophilie.


1. Morawitz: Handb. d. inn. Med. IV. S. 304.
2. Wachsmuth: Nordd. Chir. Ver. Ztschr. III. S. 5. 1849.
3. Grandidier: Schmidts Jahrb. d. inn. u. ausländ. ges. Med. Bd. 117. 1863. S. 329.
4. Legg: Treatise on Haemophilie. 1872. London.
5. Schönlen-Schneider: zitiert nach Recklinghausen. Allgem Path. d. Kreislaufs u. d. Ernährung. 1883.
6. Virchow: Dtsch. Klin. 1856. Heft 23.
7. Immermann: Ziemssens Sammelwerk. Leipzig 1879.
8. Oertel: zitiert nach Litten. Nothnagel. Spez. Path. und Therapie VIII. S. 319.
9. Morawitz-Fuld-Spiro: Hofmeister Beiter. Bd. 5. 1904. S. 171.
10. Sahli: Z. f. klin. Med. 56. 1905. S. 303.
11. Weil: Revue prat. d. Obst. et de praed. Mars. 1907.
12. Morawitz-Lossen: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 94. S. 124. 1908.
13. Labbé: Revue d. Med. XXVIII 2. S. 103. Paris 1908.
14. Nolf-Herry: Rev. d. Med. XXIX. S. 20. 1909.
15. Gressot: Z. f. Klin. Med. 76. S. 194. 1912.
16. Fonio: Mitt. aus d. Grenzgb. d. Med. XXVIII. S. 313. 1915.
    — Z. f. Klin. Med. 125. S. 129. 1933.
17. Bordet: Ann. d. l'inst. Pasteur. Bd. 34. S. 56. 1920.
18. Feissly: Cpt. rend. des séances de la soc. d. biol. 137. 1922.
19. Klinger: Dtsch. Med. Wo. 1916. II. S. 1558.
20. Feissly-Fried: Z. f. klin. Med. 85. S. 335. 1918.

21. Stuber-Lang: Z. f. klin. Med. 108. S. 423. 1928.
— Biochm. Z. 1929. S. 212.
— Z. f. klin. Med. 113. S. 599. 1930.
22. Bürger: Z. f. exp. Med. 31. 1923.
23. Hartmann-Kühnau: Z. f. klin. Med. 73. 1910.
24. May-Hof: Z. f. klin. Med. 112. 1930.
25. Feissly-Fried-Oehrli: Klin. Wo. 1931. I. S. 829.
26. Oehrli: Klin. Wo. 1931. I. S. 829.
27. Fieschi: Klin. Med. Italia 63. 1932. S. 560.
28. Brandes: Z. f. klin. Med. 119. 1932. S. 504.
29. Falkenhausen: Biochm. Z. Bd. 185
— Naunyn Schmiedeberg. Arch. 145. S. 100.
— Arch. f. exp. Path. u. Pharmac. Bd. 142.
30. Govaerts-Gratia: Rev. belge Sci. Med. 3. S. 689. 1931.
31. Fieschi: Clin. Med. Ital. No. 63. S. 560. 1932.
32. Frank-Hartmann: Klin. Wo. 1927 I. S. 438; Neue dtsch. Klin. Vol. IV. 1930. S. 391.
33. Fuchs-Falkenhausen: Klin. Wo. 1930. I. S. 928.
34. Opitz-Zweig: Jahrb. f. Kinderh. 107. S. 155. 1925.
35. Kubanyi: Klin. Wo. 1926. I. S. 321.
36. Rabe-Salomon: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 132. S. 240.
37. Opitz-Frei: Jahrb. f. Kinderh. 94. S. 374. 1921.
38. Opitz-Silberberg: Klin. Wo. 1924. II. S. 1443.
39. Knauer: Jahrb. f. Kinderh. S. 118. 1927. Bd. 68.
40. Brühl: Z. f. Kinderh. 50. S. 547. 1931.
41. Jürgens-Trautwein: Arch. f. klin. Med. 169. S. 528. 1930.
42. Nolf: Internal Physiology. I. 1905.
43. Whipple: Amer. J. of Physiol. 33. S. 70. 1914.
44. Doyon--Morel-Kareff: C. r. Soc. Biol. Paris 64. I. S. 936.
45. Corin-Ansiaux: Vjschr. gerichtl. Med. 3. S. 434. 1894.
46. Jacoby: Z. Physiolog. Chem. 30. S. 174

**Thrombasthenie und Thrombopathie.**

1. Glanzmann: Jahrb. f. Kinderheilk. 88. S. 1 u. 113. 1918.
2. Willebrand: Finska Läk. Sällsk. Hdl. 68. S. 87. 1926.
— Acta Med. Scand. 76. S. 522. 1931.
3. Willebrand-Jürgens: Klin. Wo. 1933. I. S. 414.
4. Morawitz-Jürgens: Münch. Med. Wo. 1930. Nr. 47.
5. Fonio: Mitt. aus d. Grenzgeb. Med. u. Chir. 42. 1930. S. 166.
6. Zande: Nederlandsch. tijdschr. Vgeneesk. 67. 1923. S. 544.
7. Krömke: Deutsche Med. Wo. 1922. I. Nr. 33.
8. Hess: Arch. of int. Med. 1916. Nr. 17.
9. Austin-Pepper: Arch. of int. Med. 1913. S. 305.
10. Buckmann: Amer. J. of Med. Sci. 175. S. 307. 1928.
11. Little-Ayres: J. of Amer. Med. Ass. 91. II. S. 1251. 1928.
12. Minot: Amer. Med. Journal. 301. 1928.
13. Rochmann-Inton: J. of Amer. Med. Ass. 93. I. S. 15. 1919.
14. Giffen: Am. J. of Med. Sci. 175. S. 44. 1928.
15. Levit-Molkova: J. of Hered. 73. 1930.
17. Rosling: Acta Med. scand. 72. S. 104. 1929.

1. Zitiert nach Goldstein: J. of Med. Soc. N. J. U.S.A. XXXII 2. S. 70. 1935.
2. Werlhof: Excerpta e commercio Norico. 1735.
3. Denys: Centralbl. f. allg. Path. 1893.
4. Hayem: Revue Scientifique. 1883.
5. Ajello, Schwab, Ceci Babes usw.: zit. nach Litten. Nothn. spez. Path. u. Therapie. VIII. S. 391.
6. Duke: J. of Amer. Med. Assoc. 55. S. 1185. 1910.
— Arch. of int. Med. 10. 1912.
— J of exp. Med. 14. 1911. S. 265.
— Arch. of int. Med. 11. 1913. S. 160.
7. Frank: Berl. Klin. Wo. 1915. I. S. 961
6. Frank: Die haemorrhagische Diahese in Schitteuhelms Handb. 1926.
9. Kaznelson: Wien. klin. Wo. 1916. S. 1451.
— Ztschr. f. klin. Med 87/88.
— Dtsch. Arch. f. klin. Med. 128. S. 131.
— Wien. Arch. f. klin. Med. 191. 1924.
10 Gyza Nagy: Ztschr. f, klin. Med. 102. S. 284.
10a Meyerstein: Ztschr. f. Kinderh. 38. 1924.
11. Hirschfeld: Virchows Arch. 166. 1901.
12. Puglièse: Biochem. Ztschr. 52. S. 425.
13. Karlbaum: Folia haemat. Nr. 20. 1916.
14. Walz: Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 31. S. 325. 1923.
15 Wright: Arch. f. path. Anat. u. Physiol. 180. S. 437. 1909.
16. Zitiert nach Frank: Neue dtsch. Klin. Nr. IV.
17. Bankow: Beitr. z. path. Anat. 88. S. 113. 1931.
18. Serio: Giorn. klin. Med. 10. S. 1149. 1929 (Catania).
19. Pfeiffer: Ztrbl. f. Gyn. 1922. Nr. 44.
20. Ehrenberg: Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 51. S. 99. 1920.
21. Morawitz: Münch. Med. Wo. 1926. II. S. 1558.
22. Gyza Nagy: Ztschr. f. klin. Med. 102. S. 284.
23. Hayem: Soc. Med. des Hôpitaux. 1891.
24. Bensaud: Pressé med. 1906. S 469.
— Arch. gén. de med. 1905.
25. Le Sourd-Pagniez: Journ. d. Physiol. et path. gen. 132. S. 56. 1921.
26. Glanzmann: Jahrb. f. Kinderh. 88. S. 1, 113.
— Jahrb. f. Kinderh. 91. S. 391.
27. So wie bei Nr. 9.
28. Leschke-Wittkower: Ztschr. f. klin. Med. 102. S. 649.
29. Schultz: Klin. Wo 1924. I. S. 30.
— Klin. Wo. 1922. Nr. 40.
30. Mironescu-Pearlstein: Wien. Wo. 1927. I. S. 40.
31. Frank: Die haemorrhagische Diathese in Schittenhelms Handb.
32. Castex: Pressé Med. Jahrg. 23. 1924 S. 277.
33. Dales-Krogh-Langley: zit. nach Frank (Nr. 31).
34. Jürgensen: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 175. S. 534. 1933.
35. Engel: Dtsch. Arch. f. klin. Chir. 129. S. 563.
36. Allessandri-Ferzani: Soenderdruk a Riv crit. die clin. Med.
37. Ehrlich: zit. nach Frank. Nr. 31.
38. Hirschfeld: Folia haemat. Leipzig. Nr. 12. 1911.

39. Kleinschmidt: Jahrb. d. Kinderh. 81. 1925.
40. Zit. nach Frank. 31
41. Morawitzt: Neue dtsch. Klin. XI.
42. Naegeli: Blutkrankheiten und Blutgiagnostik. 1923. S. 368.
43. Reid: Lancet. 1928. II. S. 223.

### Schönlein-Henoch.

1. Schönlein: Pathologie und Therapie. 1841. 5. Aufl.
2. Henoch: Berl. klin. Wo. 1868. Nr. 15.
3. Frank: Die haemorrhagische Diathese in Schittenhelms Handbuch. Nr. 11. S. 471.
4. Alexander-Eijerman: Journ. of Amer. Med. Ass. 92. 1929.
5. Glanzmann: Jahrb. f. Kinderh. 91. 1920.

### Purpura fulminans.

1. Henoch: Berl. klin. Wo. 1887. S. 8.
2. Risel: Ztschr. f. klin. Med. 58. 1906. S. 163.
3. Schultz: Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderh. XVI. S. 32. 1919.
4. Castex: Pressé Med. 1924. I. 32. S. 277.
5. Frank: Handb. d. Krankh. d. Blutes. II. (Sprenger.) 1926.
6. Morawitz: Münch. Med. Wo. 1926. II. S. 1558.

### Andere Purpuraformen.

1. Gruss: Wien. Klin. Wo. 1919. I. S. 32.
2. Hirsch: Med. Klin. 1921. I. S. 561.
3. Kindler: Münch. Med. Wo. 1929. I. S. 323.
4. Meyerstein: Ztschr. f. Kinderh. 38. 1934.
5. Nagy: Ztschr. f. klin. Med. 102. S. 284.
6. Frank: Die haemorrhagische Diahese in Schittenhelms Handb. 1926. Bd. II.
7. Litten: Deutsche Klinik. v. Leyden u. Klemperer. Bd. III.
8. Frank: s. Nr. 6.
9. Voigt: Nürnberg. Med. Ges. u. Poliklin. Sitzung v. 24. Nov. 1927.
10. Weiler: Zweite Tagung der Mitteldtsch. Dermat. März 1921.
11. Siemens: Aerzteverein u. Dermat. Ges. Münch. Sitz. 20. 6. 1928.
12. Morawitz: Neue Dtsch. Klin. XI.
14. Kappis-Mackuth: Dtsch. Ztschr. f. Chir. S. 228. 1930. I.

## Lebenslauf.

Am 20. August 1909 wurde ich, S. Jack K l e i n in Brooklyn, New York, geboren. Ich besuchte bis 1924 die Volksschule und dann die „Boys High School" zu Brooklyn, wo ich am 28. Februar 1928 die Reifeprüfung ablegte. Danach besuchte ich von 1928 bis 1931 die „Universität". Im April 1931 entschloß ich mich, mein Studium an der Universität in Berlin fortzusetzen, wo ich als Stud. med. immatrikuliert wurde. Meine vorklinischen Semester verbrachte ich in Berlin, Freiburg und Gießen. Nach bestandener ärztlicher Vorprüfung in Gießen (1933), setzte ich mein weiteres Studium in Bonn fort bis Ende W.H. 35/36.